

DIE SPEICHERUNG VON FENTANYL IN DER MENSCHLICHEN LUNGE

Ernst Weninger





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Peter

DIE SPEICHERUNG VON FENTANYL IN DER MENSCHLICHEN LUNGE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Ernst Weninger
aus München

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Dr. med. habil. K. Taeger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 1986

VORWORT

Herrn Professor Dr. med. K. Peter danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die großzügige Bereitstellung der Mittel bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med. K. Taeger für die unermüdliche und tatkräftige Unterstützung der Arbeit, seine Anregungen und seine freundliche persönliche Betreuung.

Weiterhin möchte ich den Ärzten und dem Pflegepersonal der herzchirurgischen Anaesthesie für ihre Unterstützung und bereitwillige Mitarbeit danken.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich den Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler und Frau Sigrid Schiffelholz für ihre Hilfe bei der Durchführung der Analysen und für das Anfertigen der Abbildungen.

Für Julian

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>1. EINLEITUNG</u>	1
1.1. Fentanyl in der klinischen Anwendung	1
1.2. Grundzüge der Pharmakokinetik	2
1.3. Problematik der Anwendung von Fentanyl	8
1.4. Fentanylanreicherung in der Lunge	8
1.5. Zielsetzung dieser Arbeit	11
<u>2. METHODIK</u>	12
2.1. Grundsätzliche Überlegungen zur Versuchs- planung	12
2.2. Versuchsbeschreibung	12
2.2.1. Probengewinnung	13
2.2.2. Probenverarbeitung	16
2.3. Bestimmung des zentralen Blutvolumens, des Herzzeitvolumens und der Passagezeit mit der Indikatorverdünnungsmethode	16
2.4. Bestimmung der Fentanylkonzentration im Plasma mittels Radioimmunoassay (RIA)	20
2.4.1. Allgemeines Prinzip des Verfahrens	20
2.4.2. Durchführung der Analysen	20
2.4.3. Auswertung der Meßergebnisse	23
2.4.4. Statistische Parameter zum RIA	25
2.5. Bestimmung von Fentanyl aus Plasma und Blut mittels Gaschromatographie (GC)	26
2.5.1. Allgemeines Prinzip der Methode	26
2.5.2. Fentanylbestimmung aus Plasma	28
2.5.3. Fentanylbestimmung aus Blut	32
2.5.4. Eichung	32
2.5.5. Meßbedingungen	35
2.5.6. Statistische Parameter zur Gas- chromatographie	35
2.6. Berechnung des pulmonalen Fentanylgehalts über die Zeit	36

	Seite
<u>3. ERGEBNISSE</u>	38
<u>4. DISKUSSION</u>	107
4.1. Kritische Würdigung des Versuchsaufbaus, der Patientenauswahl und der analytischen Verfahren	107
4.2. Die Aufnahme von Fentanyl in die Erythro- zyten	109
4.3. Speicherfunktion der Lunge für endogene Stoffwechselprodukte und Xenobiotika	110
4.4. Betrachtung der pulmonalen Retention von Fentanyl bei fünf herzchirurgischen und einem intensivmedizinischen Patienten	124
4.5. Freisetzung des Pharmakons aus der mensch- lichen Lunge	128
4.6. Metabolismus in der Lunge	134
4.7. Auswirkungen der pulmonalen Fentanylspei- cherung auf Intensität und Dauer seiner klinischen Wirkungen	135
4.8. Schlußfolgerungen	137
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	140
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	143

1. EINLEITUNG

1.1. Fentanyl in der klinischen Anwendung

Fentanyl (N-(1-phenethyl-4-piperidyl-)propionanilid) ist ein kurz und stark wirkendes Analgetikum vom morphinähnlichen Typ. Es wird hauptsächlich bei chirurgischen Eingriffen zur Erzeugung einer für operative Zwecke ausreichenden Analgesie verwendet. Die klassische Form seiner Anwendung in der operativen Medizin ist die Neuroleptanalgesie, bei der Fentanyl mit Droperidol, einem Neuroleptikum vom Butyrophenontyp kombiniert wird. Häufig wird Fentanyl auch zusammen mit gasförmigen Inhalationsanaesthetika angewandt ("balanced anaesthesia"). Fentanyl zeichnet sich durch raschen Wirkungseintritt, hohe analgetische Potenz (in aequimolarer Dosis 50 - 100mal stärker wirksam als Morphin (18)) und relativ kurze Dauer seiner klinischen Wirkungen (nur etwa 30% der Wirkdauer des Morphins (18, 94)) aus. Diese Eigenschaften ließen das Pharmakon im Bereich der Anaesthesie zu einem beliebten und viel verwendeten Analgetikum werden. Von Vorteil ist auch die erheblich in die postoperative Phase hineinreichende Analgesie. Weiter haben einige Autoren (18, 33, 75, 105) die nur geringen cardialen und vasomotorischen Nebenwirkungen der Substanz als einen wesentlichen Vorteil für die klinische Anwendung herausgestellt. Fentanyl besitzt eine enorme therapeutische Breite, was durch seinen thera-

peutischen Index von 277 belegt wird (18), der jedoch nur für beatmete Patienten gilt.

Dosis (mg/kg Körpergewicht)			
	Analgetische ED ₅₀	Schlechte Koronar- perfusion	Epileptiforme EEG-Veränd.
Pethidin	0,45	4	20
Morphin	0,15	40	180
Fentanyl	0,0012	2	4
Alfentanil	0,005	15	15

Tabelle 1: Vergleich der analgetisch wirksamen, kardiovas-
kulär beeinträchtigenden und toxischen Dosen
von vier Analgetika beim Hund (18)

1.2.Grundzüge der Pharmakokinetik

Fentanyl verteilt sich nach i.v.-Injektion auf Plasmapro-
teine, Plasmawasser und zelluläre Bestandteile des Blutes,
wobei von der im Plasma vorliegenden Menge ca. 84% bei pH =
7,40 proteingebunden sind (13, 42, 62, 71, 73). Die Bindungs-
rate nimmt mit dem pH-Wert leicht zu (71) und fällt mit

sinkendem Proteingehalt ab (73).

Die Bindung erfolgt, soweit bekannt, an Albumin und saures Alpha-1-Glykoprotein (73, 85), sowie zu einem geringeren Teil an Lipoproteine aus der Alpha- und Betaglobulinfraktion (15), wobei die Interaktion überwiegend durch sogenannte hydrophobe Wechselwirkung erfolgt (50).

Von der injizierten Dosis sollen zwischen 40% (73) und 50% (14) in die Erythrozyten aufgenommen werden, doch weichen die Ergebnisse von Kremmer (62) erheblich von diesen Werten ab: In dieser Arbeit wurde unter anderem die Fentanylaufnahme der Erythrozyten bei im Normbereich liegendem Plasmaproteingehalt und $\text{pH} = 7,40$ untersucht. Bei variablem Hämokrit von 20 Vol.% bis 60 Vol.% ergab sich eine Aufnahme in die roten Blutzellen zwischen 8,3% und 29,3% der Dosis. Als lipophiles Pharmakon wird Fentanyl von den verschiedenen Organen und Geweben in hohem Maße aus dem Blut aufgenommen, wie aus Abb. 1 hervorgeht.

Hess et al. (49) fanden bei ihrer Untersuchung am Kaninchen, daß fünf Minuten nach Injektionsende 99% der verabreichten Dosis das Plasma verlassen hatten. Die höchste Konzentration im Gehirn war bereits nach einer halben Minute erreicht! Der Phase der Distribution des Pharmakons auf gut durchblutete Organe wie Gehirn, Herz, Niere und Lunge folgt die Phase der Redistribution: Aufgrund der zunehmen-

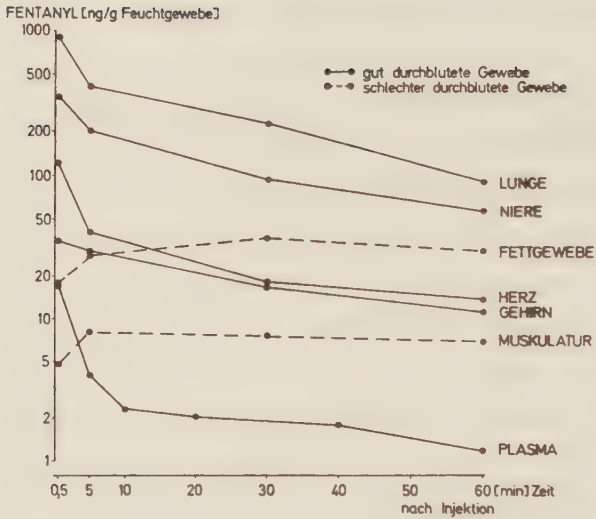


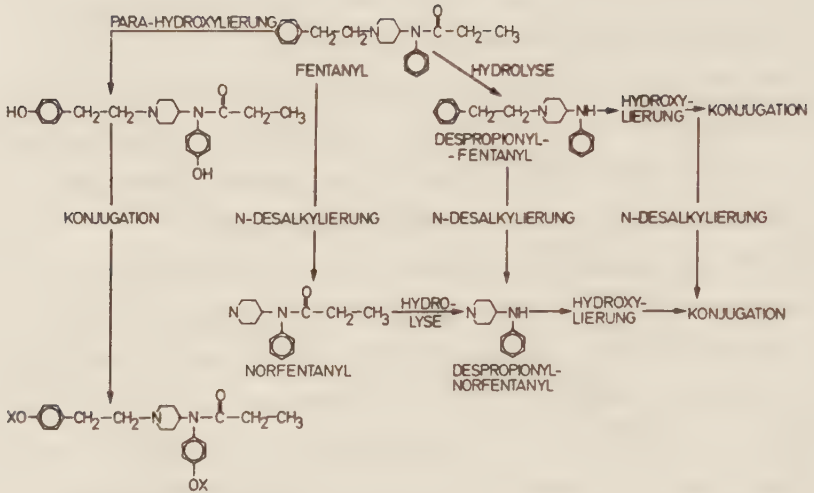
Abb. 1: Zeitlicher Konzentrationsverlauf in Plasma und verschiedenen Organen bei Kaninchen nach i.v.-Injektion von ^3H -Fentanyl (49)

Als Bezugsgröße im Plasma gilt ng/ml Plasma

den Fentanylanreicherung in schlechter durchbluteten Geweben wie Fett, Muskulatur und Haut nimmt die Plasmakonzentration immer weiter ab. Entsprechend dem entstehenden Gradienten zwischen hoher Konzentration in den gut perfundierten Organen und kleiner werdender Konzentration im Plasma kommt es zum Rückstrom der Substanz aus diesen Organen. Das Ergebnis ist also ein Ausstrom aus gut durchbluteten Geweben und eine Anreicherung in den schlechter durchbluteten.

Es folgt schließlich die Mobilisation der Substanz aus den peripheren Geweben sowie ihre Biotransformation und Elimination. Fentanyl wird vermutlich hauptsächlich in der Leber zu besser wasserlöslichen Metaboliten abgebaut und in dieser Form überwiegend renal ausgeschieden. Nur wenig wird unverändert über die Niere oder den Darm ausgeschieden (48).

Von Hug et al. (52) stammt die in Abb. 2 dargestellte Übersicht über die möglichen Abbauwege für Fentanyl. Folgende Metabolite wurden eindeutig nachgewiesen: Despropionyl-Fentanyl bei der Ratte (52), Norfentanyl bei der Wistar-Ratte (109), Phenylacetat und Norfentanyl bei der Maus (64), Norfentanyl und Despropionyl-Fentanyl beim Menschen (40,108). Das Resultat der geschilderten kinetischen Vorgänge (Distribution, Redistribution, Rücktransport aus der Peripherie und Elimination) ist der Plasmakonzentrationsverlauf (Abb.3).



X: GLUCURONID (ESTER oder ÄTHER)

Abb. 2: Möglichkeiten der Fentanyl-Biotransformation (52)

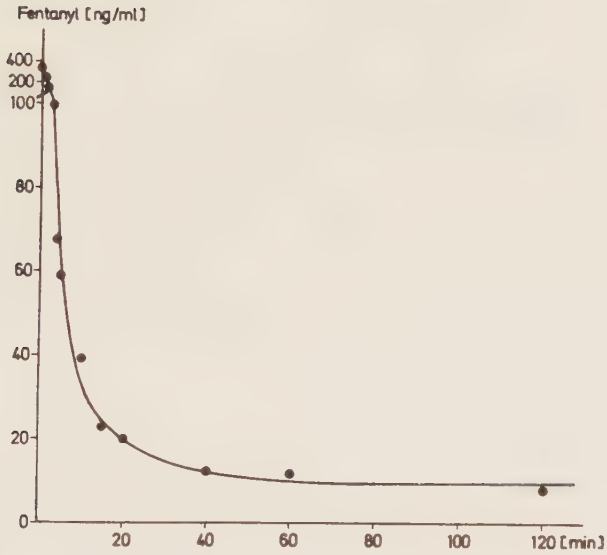


Abb. 3: Plasmakonzentration von Fentanyl in Abhängigkeit von der Zeit beim Menschen (Dosis $0,5 \text{ mg/m}^2$) (99)

1.3. Problematik der Anwendung von Fentanyl

Wie alle morphinähnlichen Analgetika besitzt Fentanyl typische Nebenwirkungen, z.B. spastische Obstipation, Nausea, Emesis (43), hohes Suchtpotential (35) und eine ausgeprägte atemdepressorische Wirkung (1, 6, 20, 25, 29, 30, 34, 43, 72, 98, 113), die sich in einer Rechtsverschiebung und Abflachung der CO_2 -Antwortkurve (Abb. 4) äußert (6).

Ein gewichtiges Problem der Fentanylanwendung ist die ausgeprägte Variabilität der Intensität und Dauer seiner klinischen Wirkungen. Sie hat ihre Ursache zu einem wesentlichen Teil in großen interindividuellen Unterschieden der Gewebsdistribution und Umsetzungsgeschwindigkeit, wie aus den Daten zur Kinetik des Fentanyls (Tab. 2) deutlich wird.

Die Variabilität der Distribution kann an den Daten zum initialen Verteilungsvolumen (V_c), den Distributionshalbwertszeiten ($t_{1/2\pi}$, $t_{1/2\alpha}$) und dem endgültigen Verteilungsvolumen nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichts im Organismus ($V_{d_{ss}}$, $V_{d\beta}$) abgelesen werden. Die erheblichen Unterschiede der Fentanylumsetzungsgeschwindigkeit zwischen den Individuen lassen sich an den Clearanceraten (Cl_p) ablesen (13, 91).

1.4. Fentanylanreicherung in der Lunge

Bei ihrer Untersuchung am Kaninchen stellten Hess et al. (49) fest, daß die Fentanylkonzentration in der Lunge während 60 min ein Vielfaches der Konzentration im Plasma und in anderen

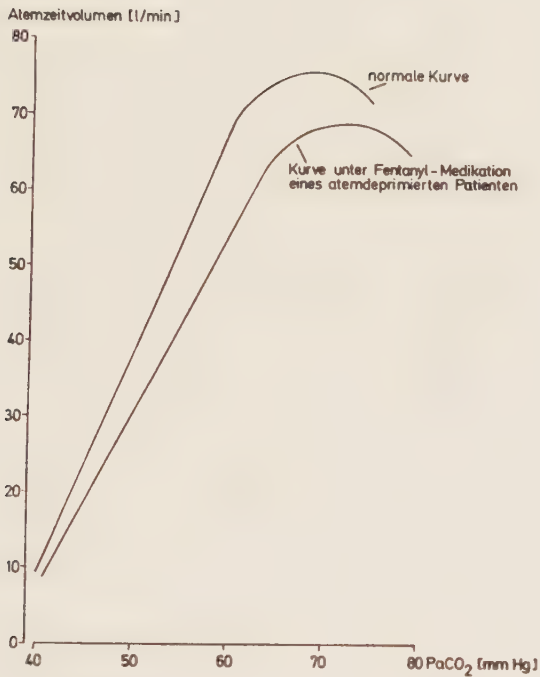


Abb. 4: Normale CO₂-Antwortkurve (100) und CO₂-Antwortkurve unter Fentanyleinfluß: Der Organismus reagiert auf eine Erhöhung des arteriellen pCO₂ mit einer reduzierten Steigerung des Atemminutenvolumens (AMV).

Autor	V_c	$t_{\frac{1}{2} \pi}$	$t_{\frac{1}{2} \alpha}$	$V_{d_{ss}}, V_{d\beta}$	Cl_p	$t_{\frac{1}{2} \beta}$
	(l)	(min)	(min)	(l)	(ml/min)	(min)
Bentley 36 J. (7)	-	-	-	-	991	265
Bentley 67 J. (7)	-	-	-	-	275	945
Hengstmann (46)	4,4 $\pm 1,9$	-	-	77 ± 15	428 311-547	141 ± 60
Bower 1982 (13)	59,7 $\pm 17,85$	-	-	335 ± 143	1531 ± 246	185 ± 70
Mc Clain 3,2 μ g/kg (71)	25,6	1,8	13,4	340	698	346
Mc Clain 6,4 μ g/kg (71)	26,8 $\pm 5,4$	1,7 $\pm 0,12$	13,4 $\pm 1,6$	301 $\pm 15,1$	956 ± 65	219 ± 10
Duvaldestin (26)	-	-	-	370,3 $\pm 60,2$	749 ± 91	384 ± 71
Fung (32)	-	-	-	-	-	583
Schleimer (99)	-	-	-	-	-	347

Tabelle 2: Daten zur Pharmakokinetik des Fentanyl's, wie sie von verschiedenen Autoren gemessen, bzw. errechnet wurden.

Organen ist (Abb. 1).

In einer Studie an Ratten fanden Hug et al. (52) anfangs eine 9-mal höhere Fentanylkonzentration in der Lunge als im Plasma, die Elimination aus dem Organ verlief parallel der im Plasma. Selbst vier Stunden nach der Injektion war die pulmonale Konzentration noch 10-mal höher als die plasmatische. Auch beim Menschen gibt es deutliche Hinweise für eine pulmonale Fentanylspeicherung. Bentley et al. (8) fanden während Operationen mit extrakorporalem Kreislauf eine deutlich höhere Fentanylkonzentration in der A. pulmonalis als in der A. radialis bei simultaner Blutentnahme. Aus diesem Befund wurde gefolgert, daß Fentanyl in dieser Phase in der Lunge gespeichert wird. Auch Cartwright et al. (17) haben Hinweise für eine pulmonale Speicherung während Bypass-Operationen und nach Hypothermie am Menschen gefunden.

1.5. Zielsetzung dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollte die pulmonale Anreicherung von Fentanyl während des First-pass erstmals am Menschen quantitativ untersucht werden. Außerdem wollten wir die Freisetzungsvorgänge aus der Lunge kinetisch beschreiben und mögliche klinische Auswirkungen betrachten.

Ein weiteres Ziel war die Fentanylmessung aus Vollblut ohne radioaktive Isotopen, da Blut das eigentliche Transportmedium des Pharmakons im Körper ist.

2. METHODIK

2.1. Grundsätzliche Überlegungen zur Versuchsplanung

Der pulmonale Fentanylgehalt über die Zeit kann am Menschen in der Praxis nicht aus seriellen Proben bestimmt werden. Wir bedienten uns deshalb einer Indikatortechnik (9, 56, 82, 88), bei der das intravasale Verteilungsvolumen der zu untersuchenden Substanz durch einen Indikator markiert wird. Aus dem so ermittelten Distributionsvolumen, das dem zentralen Blutvolumen (ZBV) entspricht, und der Differenz zwischen Dosis und wiedergefundener Substanz läßt sich deren pulmonale Speicherung nach einmaliger Passage der Lungenstrombahn berechnen.

Die Fentanylfreisetzung aus der Lunge ergibt sich dann aus der arterio-gemischtvenösen Konzentrationsdifferenz im Blut, die ein Resultat aus Herzzeitvolumen, Fentanylgehalt und Affinität des gemischt-venösen Blutes und der Lunge ist. Auf die Einzelheiten der Berechnungen werden wir im Folgenden noch eingehen.

2.2. Versuchsbeschreibung

Wir untersuchten den Fentanylgehalt der Lunge über die Zeit an fünf Patienten der herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. Dr. W. Klinner), die sich wegen einer stenosierenden Erkrankung der Herzkranzgefäße einer aortokoronaren Bypass-

Operation unterziehen mußten. Einer dieser Patienten litt zusätzlich an einer Aortenklappeninsuffizienz. Außerdem wurde ein Patient unserer anaesthesiologischen Intensivstation mit voll ausgebildetem ARDS (Synonym: Schocklunge) infolge Fett-embolie nach vorausgegangenem Schädel-Hirn-Trauma untersucht.

Die Prämedikation der chirurgischen Patienten erfolgte mit Flunitrazepam und Morphin oder Dikaliumchlorazepat. Die Narkose wurde mit Etomidat, Pancuronium und Flunitrazepam eingeleitet und mit Enfluran oder Halothan sowie fakultativ N_2O/O_2 aufrecht erhalten. Die Dosierung dieser Medikamente entsprach den allgemein gültigen Richtlinien in der herzchirurgischen Anaesthesie und wird an anderer Stelle genau angegeben.

Bei keinem der herzchirurgischen Patienten hatten die vorausgegangenen klinischen Tests und Untersuchungen eine den Versuch erheblich störende Begleit- oder Folgeerkrankung, z.B. Lungenparenchymerkrankung, dekomp. Leber- oder Niereninsuffizienz (19) oder Malignom ergeben.

2.2.1. Probengewinnung

Jeder Patient hatte aufgrund operativer, bzw. intensivmedizinischer Indikation einen zentralvenösen Zugang (Cavafix 4,58, Fa. Braun, Melsungen), einen arteriellen Zugang in der A. femoralis (Abbocath Nr. 16), sowie einen Swan-Ganz-Katheter (Fa. Braun, Melsungen) gelegt bekommen. In den zentralvenösen Katheter wurde eine frisch bereitete Mischung, bestehend aus

ca. 2 ml Cardiogreen-Lösung, entsprechend ca. 10 mg Indocyaningrün, und etwa 6 ml Fentanyl-Citratlösung, entsprechend ca. 0,3 mg freier Fentanylbase, möglichst rasch injiziert. Bei Patient J.K. wurden ca. 8 ml Fentanyl-Citratlösung, entsprechend 0,4 ml freier Base, injiziert. Die exakten Mengen ermittelten wir durch Wägung unter sterilen Kautelen. Der Kathetertotraum des zentralvenösen Zugangs betrug - durch mehrmalige Wägung ermittelt - $0,965 \text{ ml} \pm 0,003 \text{ ml}$ und wurde bei der Berechnung der injizierten Mengen berücksichtigt. Sofort nach Injektionsende wurde mit der Gewinnung arterieller Blutproben begonnen. Hierzu war an den Dreiweghahn des arteriellen Zugangs ein heparinisierter, sterilisierter Infusionsschlauch (8 cm Länge, 3 mm Durchmesser) angeschlossen worden, dessen Ende bei geöffnetem Dreiweghahn - nach erfolgter Injektion - jeweils 1 sec lang über heparinisierte Zentrifugenröhrchen aus Kunststoff (Fa. Eppendorf) gehalten wurde, in denen das abfließende Blut aufgefangen wurde. Das Volumen der so erhaltenen Blutproben betrug je nach hämodynamischen Parametern des Patienten (Blutdruck, Blutviskosität) zwischen 0,8 ml und 1,2 ml. Auf diese Weise wurden innerhalb der ersten 45 sec nach Injektionsende 45 Proben gewonnen. Parallel dazu wurden nach 30 sec und 40 sec gemischtvenöse Proben aus der A. pulmonalis sowie nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 14 min synchron Proben aus der A. femoralis und der A. pulmonalis entnommen. Das Volumen dieser Proben betrug etwa 1 ml, die Abnahme erfolgte mit vorher Konus-heparinisierten 2 ml-Spritzen.

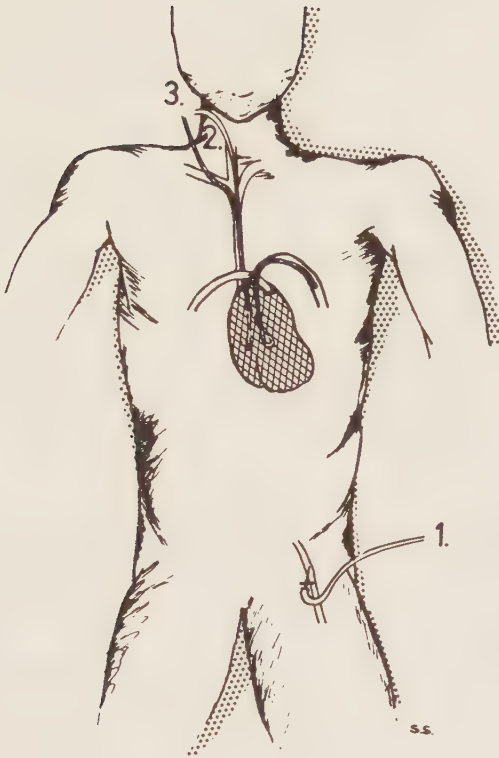


Abb. 5: Schematische Darstellung der für den Versuch erforderlichen Zugänge:

- 1 - Art. Zugang in der A. femoralis, daran über einen Dreiweghahn ein ca. 8 cm langes Stück heparinisiertes Infusionsschlauch
- 2 - Swan-Ganz-Katheter in der A. pulmonalis
- 3 - Zentral-venöser Zugang

2.2.2. Probenverarbeitung

250 µl der gut durchmischten Blutproben wurden sofort auf -70°C (Kelvinator, Ultracold, Fa. Commercial Products, USA) tiefgefroren, um später gaschromatographisch auf ihren Fentanylgehalt analysiert zu werden. Das restliche Blut wurde zur Plasmagewinnung zentrifugiert (3000 g) (Varifuge rs, Fa. Heraeus Christ, Osterode). 100 µl des Überstandes wurden zur photometrischen Messung der Indocyaningrün-Konzentration verwendet, das restliche Plasma wurde bis zur späteren gaschromatographischen und radioimmunologischen Fentanylbestimmung ebenfalls tiefgefroren.

2.3. Bestimmung des zentralen Blutvolumens, des Herzzeitvolumens und der Passagezeit mit der Indikatorverdünnungsmethode (60, 97)

Zur Ermittlung des ZBV injizierten wir Indocyaningrün (ICG, IG), einen Farbstoff, der üblicherweise zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) benutzt wird und der nicht im Gewebe retiniert wird (9). Das Prinzip der Farbstoffverdünnungsmethode beruht darauf, daß nach Eingabe einer definierten Dosis eines Markers - in unserem Fall Indocyaningrün (ICG, IG) - in ein unbekanntes Volumen nach vollständiger Durchmischung aus der Marker-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit mittels Extrapolation auf die Größe des zu bestimmenden Volumens geschlossen werden kann. Indocyaningrün weist im Hg-Licht bei 800 bis 810 nm maximale Absorption auf (Abb. 6).

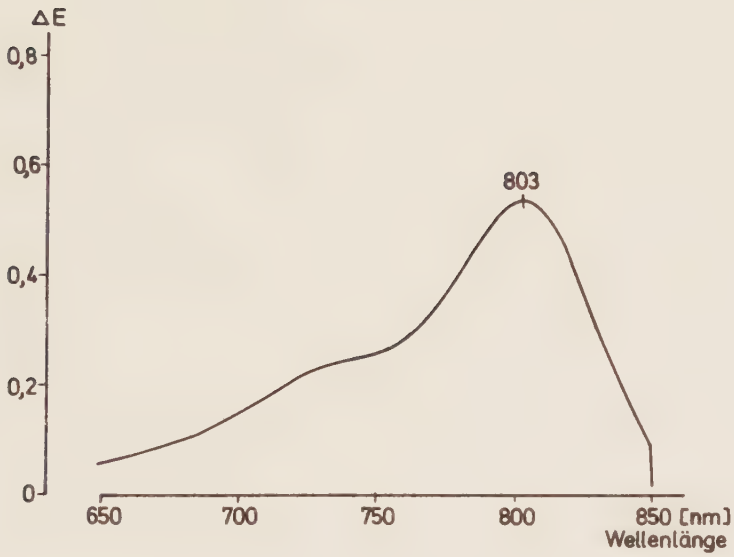


Abb. 6: Differenzabsorptionsspektrum von Indocyaningrün (ICG, IG) im Plasma zwischen 650 und 850 nm Wellenlänge

Das Absorptionsmaximum liegt bei 803 nm (2-Strahl-Spektral-photometer, Fa. Varian, Australien). Der Farbstoff wird laut Hersteller (Cardio-Green, Fa. Hynson, Westcott and Dunning Inc., Großbritannien) im Blut vor allem an Albumin, in geringem Maß an α -Globuline gebunden. Bei der Leberpassage wird er fast vollständig extrahiert und biliär sezerniert. Eine Rückresorption aus dem Darm im Sinne eines enterohepatischen Kreislaufs ist nicht beschrieben worden.

Die Messung aus Plasma erfolgte in 500- μ l Quarzmikroküvetten nach 1 : 5 Verdünnung mit aqua bidest. Wegen der relativ kurzen Haltbarkeit der ICG-Lösung war es nötig, jede neue Farbstoffmischung zu eichen (Abb. 7).

Die Extrapolation gegen Null der Farbstoffkurven unter dem Rezirkulationsbereich erfolgte mit einem von Lin (66) angegebenen Programm auf einem Taschenrechner (Modell SR 52, Fa. Texas Instruments, USA). Das Programm enthält in der abgedruckten Form drei Fehler:

Loc 38: Statt 0 $\longrightarrow$ SUM

Loc 82: Statt RCL $\longrightarrow$ STO

LOC 186: Statt RCL $\longrightarrow$ STO

Mit Hilfe des korrigierten Programms konnten aus den ICG-Extinktionen die Extrapolationspunkte der Farbstoffkurven, die Passagezeit des Farbstoffs (t_m), das Herzzeitvolumen (HZV) und das zentrale Blutvolumen (ZBV) errechnet werden.

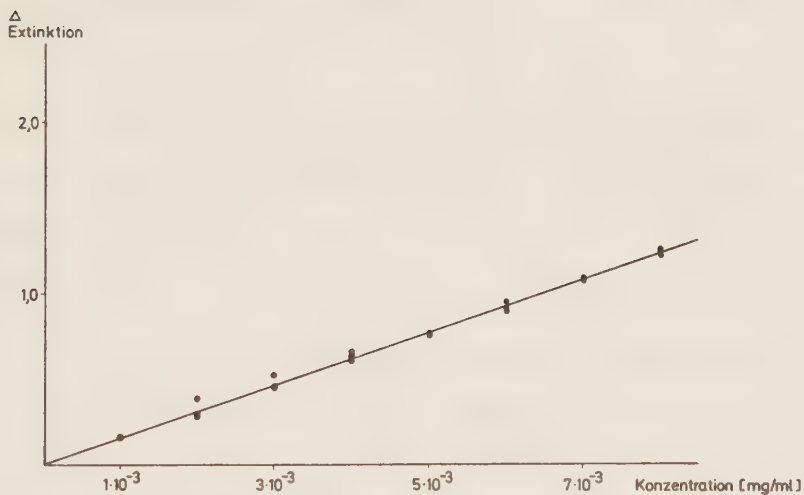


Abb. 7: Beispiel für eine Eichgerade (Pat. J.K.) zur Bestimmung der Konzentration von Indocyaningrün in Plasma

2.4. Bestimmung der Fentanylkonzentration im Plasma mittels Radioimmunoassay (RIA)

2.4.1. Allgemeines Prinzip des Verfahrens

Beim RIA wird die Antigenität körperfremder Substanzen ausgenutzt. Fentanyl ist wegen seines geringen Molekulargewichts kein Antigen, sondern ein Hapten. Durch Koppelung von Carboxyfentanyl an Rinderalbumin wird es zum Vollantigen (45, 74). Das Antigen wird einer geeigneten Tierart (Kaninchen, Ziegen) mehrmals injiziert, um einen Booster-Effekt zu erzielen. Nach einiger Zeit wird das Tier getötet und sein Antikörper-reiches Serum erhalten.

2.4.2. Durchführung der Analysen

Für die Fentanylbestimmung stand uns ein fertiger RIA-Kit zur Verfügung (FEN-RIA 200, IRE, Fleurus, Belgien). Die Antikörper unserer Kits stammten aus dem Blut von Ziegen. Die Proben wurden wie folgt verarbeitet: Zu 0,1 ml Antiserum wurden 0,05 ml Probenplasma, 0,45 ml Puffer aus Rinderalbumin, KH_2PO_4 , NaCl, Na_2HPO_4 , 0,05 ml 30% Methanol in Wasser, sowie 0,05 ml ^3H -Fentanyl in ein 1,2-ml Polypropylengefäß (Fa. Eppendorf) pipettiert. In ähnlicher Weise erstellten wir Standards (S) mit bekannten Fentanylkonzentrationen. Außerdem wurde die totale Aktivität (T), d. h. die Aktivität von ^3H -Fentanyl ohne Antikörperzusatz, die Nullaktivität (0), also die Aktivität von ^3H -Fentanyl bei einem Überschuß von Antikörpern, sowie der nicht an die spezifischen Antikörper gebundene

Anteil von Fentanyl (NSB), also der Anteil, der durch Bindung an andere Plasmabestandteile verloren geht, ermittelt. Als Eichkurve wurden, wie vorgeschrieben, Standards von 4 ng, 2 ng, 1 ng, 0,5 ng, 0,2 ng, 0,1 ng und 0,05 ng gewählt. Die Verarbeitung erfolgte laut Anweisung des Herstellers. Es kommt dabei zu folgenden Vorgängen: Antigen (Fentanyl) reagiert mit den Antikörpern zu einem Antigen-Antikörper-Komplex. Bei Zugabe von radioaktiv markiertem Fentanyl (^3H -Fentanyl) kommt es zu einem Wettbewerb um AK-Bindungsstellen zwischen ^3H -Fentanyl und der unmarkierten Form. Die Bindungsstellen werden gemäß dem prozentualen Anteil der beiden konkurrierenden Antigene vergeben. Das verbliebene freie Fentanyl, sowohl markiert als auch unmarkiert, wird durch Inkubation mit Aktivkohle entfernt. Als Meßgröße dient das an AK-gebundene ^3H -Fentanyl im Überstand. Es gilt:

$$\left[^3\text{H-Fentanyl-Antikörper} \right] \sim \left[\frac{1}{\text{Fentanyl}_{\text{Standard oder Probe}}} \right]$$

(Durch die eckigen Klammern werden Konzentrationen symbolisiert)

Die Messung der Proben erfolgte mit einem Betamatic II-Zähler der Fa. Kontron, dessen Benutzung uns freundlicherweise von der Urologischen Klinik im Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. Dr. E. Schmid) gestattet wurde.

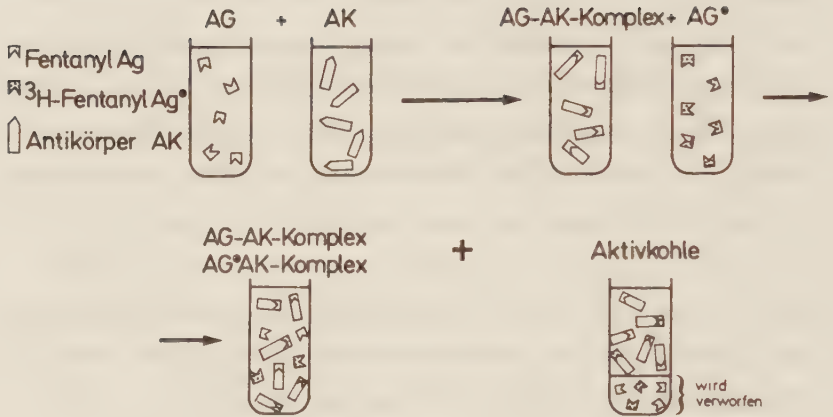


Abb. 8: Schematischer Überblick zur Veranschaulichung der in-vitro stattfindenden kompetitiven Mechanismen beim Radioimmunoassay zum Nachweis von Fentanyl

2.4.3. Auswertung der Meßergebnisse

Bei jedem Patienten wurden S, T, NSB und O vierfach, die Proben doppelt bestimmt. Zunächst wurde die Bindungsrate R der einzelnen Kits nach der Formel $R(\%) = \frac{O}{T} \times 100$ bestimmt. Sie lag bei unseren Messungen zwischen 36,8% und 42,3%, also laut Hersteller im optimalen Bereich. Danach wurde der Meßwert des Standards S als prozentualer Anteil des Nullwertes 0, beide korrigiert um NSB, nach der Formel $\left(\frac{S - NSB}{0 - NSB} \right) \times 100(\%)$ ermittelt. Der so erhaltene Wert wurde auf eine sogenannte logit-Skala (Ordinate) gegen die dazugehörige Konzentration im logarithmischen Maßstab (Abszisse) aufgetragen. Die logit-Transformation war notwendig, da die Dosis-Wirkungskurven von RIA's in beträchtlichem Maße nicht-linear sind. Da auch ihre Varianz über den Meßbereich erheblich variiert, können die klassischen Methoden der Statistik (Nicht-lineare Regression) nicht angewandt werden. Um diesem Problem aus dem Weg zu gehen, wurden verschiedene Methoden zur Linearisierung dieser Kurven angewandt, unter anderem die empirisch gefundene logit-Transformation. Es gilt: $\text{logit } Y = \ln \frac{Y}{100-Y}$. Durch diese Umformung wird die Beziehung $\left(\frac{S - NSB}{0 - NSB} \right) \times 100(\%)$ in einem Bereich zwischen 10% und 90% linear (92). Man erhält also auf diese Weise eine Eichgerade, mit deren Hilfe man graphisch oder rechnerisch die Konzentrationswerte für die Proben findet.

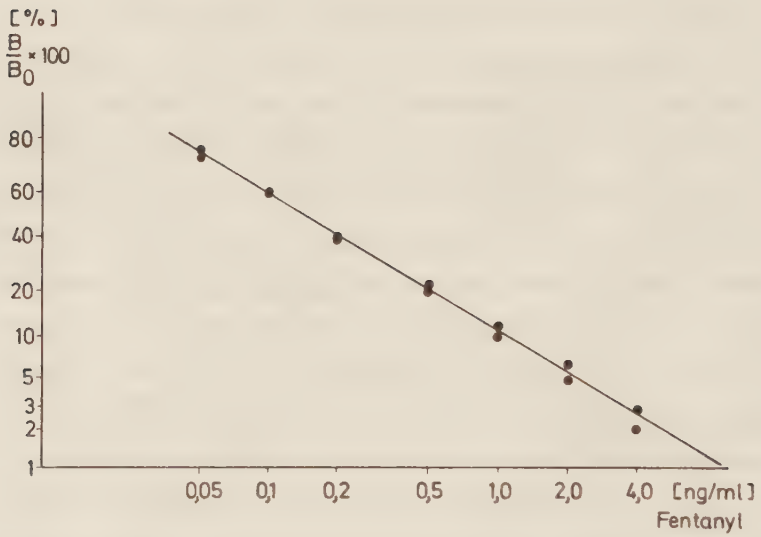


Abb. 9: Beispiel für eine Eichkurve zur Bestimmung der Fentanylkonzentration im Plasma

2.4.4. Statistische Parameter zum RIA

Eingabemenge (ng)	Probenzahl n	Mittelwert $\bar{m}$	Spannweite R
4	20	4,000	1,020
2	20	2,030	0,680
1	20	1,020	0,170
0,5	20	0,480	0,110
0,2	20	0,210	0,050
0,1	20	0,100	0,040
0,05	20	0,052	0,020

Eingabemenge (ng)	Standardabweichung s	Variationskoeffizient (%)
4	0,440	11
2	0,180	8,9
1	0,060	5,9
0,5	0,035	7,5
0,2	0,015	7,1
0,1	0,007	7,0
0,05	0,005	9,6

Tab.3: Statistische Parameter zu den Messungen der Standards
des RIA

Die untere Nachweisgrenze (Sensitivität) liegt laut Hersteller bei 0,02 ng, die Genauigkeit (Präzision) ist im Meßbe-

reich zwischen 0,1 ng und 1 ng am größten.

Die Spezifität der von uns verwendeten RIA-Kits wird in der Regel als sog. ID_{50} angegeben, das ist die Dosis einer anderen strukturverwandten Substanz, die die Bindung von Fentanyl an den Antikörper um 50% hemmt. Michiels et al. (74) fanden beispielsweise für Sufentanil, ein strukturverwandtes Analgetikum, und für Naloxon, ein Morphinantagonist, jeweils eine ID_{50} größer als 1000, d.h. mehr als die 1000-fache Konzentration dieser Pharmaka ist notwendig, um 50% der Fentanylmoleküle aus ihrer Antikörperbindung zu verdrängen.

2.5. Bestimmung von Fentanyl aus Plasma und Blut mittels Gaschromatographie (GC)

2.5.1. Allgemeines Prinzip der Methode

Die gaschromatographische Trennung erfolgt durch die unterschiedliche Verteilung der zu trennenden Substanzen zwischen einer mobilen gasförmigen und einer stationären festen oder flüssigen Phase. Die stationäre Phase, meist eine visköse, temperaturbeständige Flüssigkeit von hohem Molekulargewicht (z. B. Silikon), wird auf ein möglichst inertes, fein gesiebtes Trägermaterial in einer Konzentration von 1% - 15% gleichmäßig aufgebracht. Die mobile Phase, ein inertes Gas (Edelgase, N_2 , H_2) von hoher Reinheit, strömt durch eine so gefüllte Säule. Die einzelnen, durch hohe Temperatur im sog. Injektor in den gasförmigen Aggregatzustand übergeführten,

zu bestimmenden Komponenten verteilen sich beim Durchströmen der Säule zwischen stationärer und mobiler Phase. Der Trennvorgang beruht auf den unterschiedlichsten Wechselwirkungen zwischen den jetzt gasförmigen Probenmolekülen, Trägermaterial und stationärer Phase. Daraus resultieren für ein gegebenes Phasensystem unterschiedliche, für die einzelnen Substanzen charakteristische Aufenthaltszeiten (Retentionszeiten).

Nach erfolgter Trennung in der Säule werden die getrennten Substanzen in den Detektor geleitet und dort erfaßt. Ein universell verwendbarer Detektor ist der Flammenionisationsdetektor (FID). Im FID brennt eine H_2 -Flamme in einem elektrischen Feld. Die aus der Trennsäule kommenden Moleküle werden in dieser Flamme verbrannt. Durch thermische Ionisation entstehen Ionen, die einen meßbaren Strom im elektrischen Feld erzeugen. Dieser Strom wird auf einen Schreiber übertragen, auf diese Weise erhält man ein für die zu bestimmenden Substanzen charakteristisches Chromatogramm.

Der Stickstoff-Phosphor-selektive Flammenionisationsdetektor (NP-FID) ist dem FID grundsätzlich im Aufbau gleich, jedoch befindet sich eine mit der Anode verbundene, Alkalisalz (hier $RbCl$) enthaltende Keramikperle in der Flamme, die kontinuierlich Ionen freisetzt. Treten halogen-, stickstoff- oder phosphorhaltige Verbindungen aus der Säule hinzu, so findet eine Emissionssteigerung von Alkali-Ionen statt, dadurch wird das gegebene Signal wesentlich gesteigert und die

Empfindlichkeit der Analyse für stickstoff-, phosphor- oder halogenhaltige Verbindungen wesentlich erhöht. Der Nachteil besteht in einer gesteigerten Störanfälligkeit des Systems.

2.5.2. Fentanylbestimmung aus Plasma (mod. n. Gillespie et al. (35))

In mit Chromschwefelsäure gereinigte, mit Äthanol gespülte Gläser mit PTFE (Teflon) - Schraubverschluß (Fa. Pyrex, Frankreich), die 5 ml eines Gemisches von 98,5% n-Heptan (n-Heptan für die Spektroskopie, Fa. Merck, Darmstadt) und 1,5% Isoamylalkohol (Isoamylalkohol reinst, Fa. Merck) sowie 1 ml 2N NaOH (Fa. Merck) enthalten, werden 0,2 ml eines Patientenplasmas sowie 0,2 ml Alfentanillösung, entsprechend 25 ng Alfentanil (Fa. Janssen, Beerse, Belgien) als innerer Standard gegeben (s. Abb. 10).

Durch Hinzufügen von Isoamylalkohol als Lösungsvermittler zwischen wässriger und lipophiler Phase konnte die Ausbeute von Alfentanil wesentlich gesteigert und reproduzierbar gemacht werden.

Starkes Alkalisieren führt zur Denaturierung der Plasmaproteine, sodaß sie ausgefällt werden. Fentanyl liegt bei diesem hohen pH-Wert fast ausschließlich als ungeladenes Molekül vor und wandert in die organische Phase. Moleküle mit sauren Gruppen, z. B. -COOH , liegen geladen vor, also als COO^- -Anion und verbleiben in der wässrigen Phase. Die Proben werden 10 min gemischt (RIA-Rotator, Fa. Heidolph)

ALFENTANIL

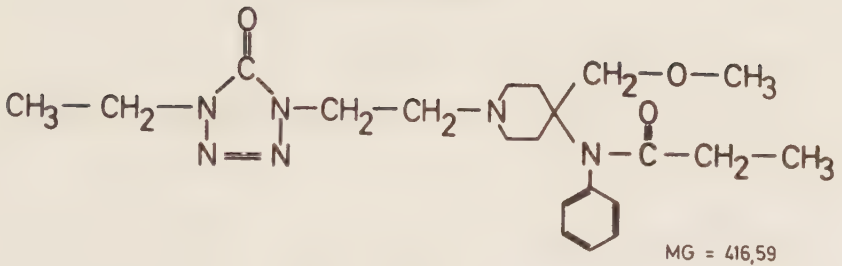


Abb. 10: Strukturformel von Alfentanil (MG = 416,59 g/Mol)

und anschließend 10 min bei 3000 g zentrifugiert (Varifuge rs, Fa. Heraeus Christ). Danach wird der organische Überstand mit Pasteur-Pipetten oder auch durch Ausfrieren der wässrigen Phase in ein weiteres, ebenfalls vor Gebrauch mit Äthanol gespültes Reagenzglas mit PTFE-Schraubverschluß, das 5 ml 0,1 N HCL (Titrisol, Fa. Merck) enthält, übergeführt.

Nach Ansäuern mit 0,1 N HCL liegt Fentanyl protoniert, also als Kation vor und geht in die wässrige Phase über. Verbindungen mit sauren Gruppen, die aufgrund hoher Lipophilie bisher nicht abgetrennt worden sind, z. B. Fettsäuren, liegen jetzt ungeladen vor und bleiben in der organischen Phase.

Nach Vermischung und Zentrifugation, wie oben beschrieben, wird der organische Überstand abgesaugt und verworfen. Die saure, wässrige Phase wird mit 1 ml 2N NaOH alkalisiert (pH = 13,82), sodann mit 5 ml Lösungsmittelgemisch überschichtet.

Nach erneuter Durchmischung (10 min) und Zentrifugation (10 min bei 3000 g) wird der Überstand mit Pasteurpipetten in mit Dimethyldichlorsilan (Fa. Merck) silanisierte Spitzbodengläser (15 ml, Fa. Schott) überführt. Das Gemisch wird bei 40°C unter Stickstoffatmosphäre eingedampft und sofort (!) nach Erreichen der Trockene mit 200 µl Äthanol (Äthanol reinst, Fa. Merck) wieder aufgenommen, kurz geschüttelt (REAX 1 - R, Fa. Heidolph) und nochmals unter N₂-Atmosphäre eingedampft. Sofort danach nimmt man den Rückstand in 15 µl Äthanol auf und injiziert davon etwa 6 µl in den Gaschromatographen. Die oben erwähnte Silanisierung der Glasoberfläche dient der

Entfernung reaktiver Gruppen von dieser und verhindert so die irreversible Absorption von Fentanylmolekülen, die auf diese Art dem Nachweis entgehen würden.

NUCLEOPHILE SUBSTITUTION

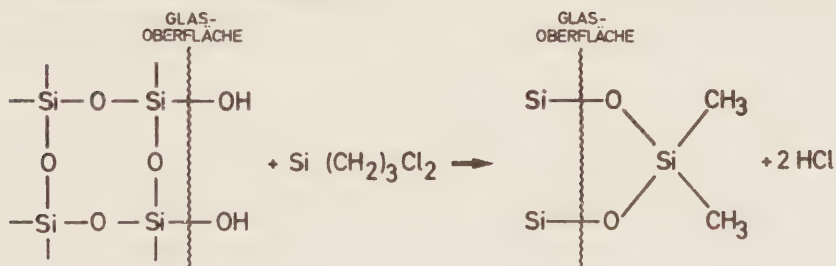


Abb. 11: Nukleophile Substitutionsreaktion und damit verbundene Entfernung reaktiver Gruppen von der Glasoberfläche mit Dimethyldichlorsilan

2.5.3. Fentanylbestimmung aus Blut

Die Bestimmung aus Blut erfolgt grundsätzlich in gleicher Weise wie die aus Plasma, jedoch wird vor der ersten Extraktion das Gemisch aus Blut und Lösungsmittel 30 min lang geschüttelt, um einer starken Verklumpung von Membranbestandteilen im alkalischen Milieu vorzubeugen. Es kann sonst nicht ausgeschlossen werden, daß ein Teil der nachzuweisenden Substanz durch "Einschluß", bzw. irreversible Bindung an die denaturierten Membranbestandteile der Erythrocyten der Analyse entgeht.

Abb. 12 zeigt ein Beispiel für ein Chromatogramm aus Blut.

2.5.4. Eichung

Als Eichpunkte wurden 5, 10, 20 und 40 ng Fentanyl gewählt, da nach vorausgegangener RIA-Analyse die nachzuweisenden Mengen in diesem Bereich liegen sollten. Als innerer Standard wurden 0,2 ml Alfentanilhydrochloridlösung, entsprechend 25 ng Alfentanil, zugegeben. Eichungen wurden sowohl aus Plasma als auch aus Blut durchgeführt. Bezüglich des Verlaufs der Eichgerade ergaben sich keine Unterschiede, womit bewiesen ist, daß die Ausbeute aus Blut gleich der aus Plasma ist. Die Stabilität des Systems wurde zwischen den Einzelanalysen durch Proben mit bekanntem Fentanylgehalt überprüft (Externe Standards).

Die Eichgerade wurde rechnerisch mit Hilfe eines Programms zur linearen Regression (Hewlett-Packard Programmsammlung für Taschenrechnermodelle 19c und 29c erstellt. Die Gleichung der Geraden lautet: $y = 0,015 + 0,032x$ (s. Abb. 13)

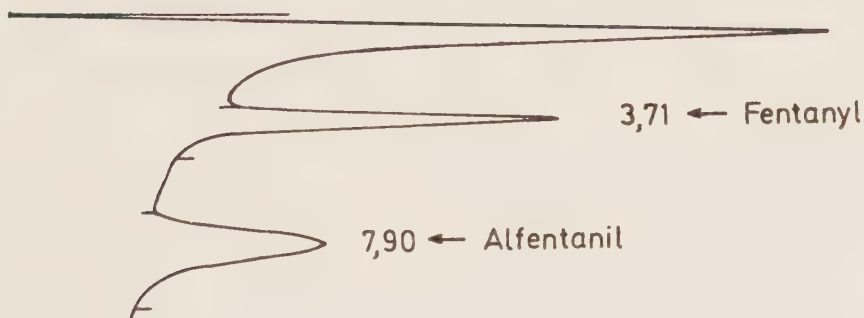


Abb. 12: Beispiel für ein Chromatogramm aus Blut.

Sofort nach Injektion erfolgt ein erster steiler Schreiberanstieg, der das Lösungsmittel darstellt. Der zweite Kurvenanstieg mit Maximum nach 3,71 min ist durch Fentanyl bedingt. Nach 7,90 min folgt schließlich der innere Standard Alfentanil. Die Fläche unter den "Peaks" ist dem Fentanyl-, bzw. dem Alfentanilgehalt der Probe proportional.

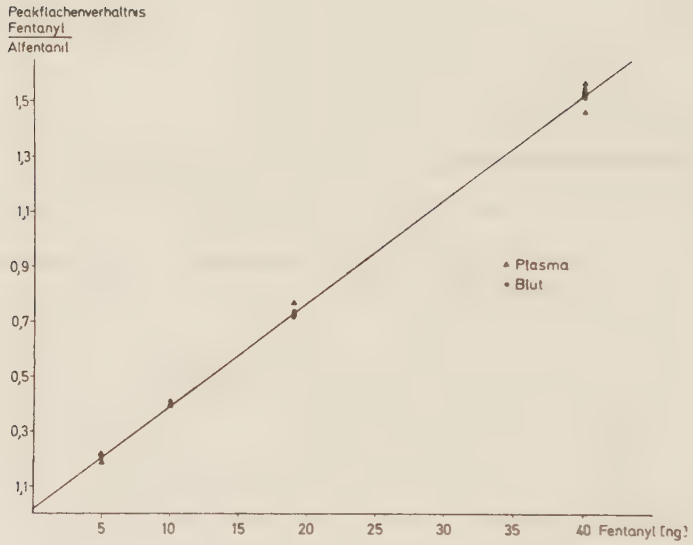


Abb. 13: Eichgerade zur Gaschromatographie, ermittelt aus
Plasma und Blut

2.5.5. Meßbedingungen

Die Analysen wurden auf einem Hewlett-Packard Gaschromatographen (Modell 5840 A) mit NP-FID durchgeführt. Es wurde eine silanisierte 2 m x 2 mm Glassäule, gefüllt mit 3% OV 17 auf Chromosorb W-HP, 80 - 100 mesh, benutzt. Die Injekortemperatur betrug 280°C, die Säulentemperatur 270°C, die Detektortemperatur 310°C. Als Trägergas wurde Helium mit einem Durchfluß von 20 ml/min eingesetzt. Der Wasserstofffluß betrug 4 ml/min, der Fluß für Luft 40 ml/min.

2.5.6. Statistische Parameter zur Gaschromatographie

Eingabemenge (ng)	Probenzahl n	Mittelwert $\bar{m}$	Spannweite R
5	7	4,96	0,86
10	7	9,64	0,92
20	7	20,40	1,73
40	7	39,77	2,00

Eingabemenge (ng)	Standardabweichung s	Variationskoeffizient (%)
5	0,36	7,27
10	0,54	5,60
20	0,79	3,89
40	0,73	1,86

Tab. 4: Statistische Parameter zur Gaschromatographie

Die untere Nachweisgrenze des Verfahrens lag im Bereich von 0,5 ng, die geringste im Verlauf unserer Analysen nachgewiesene Menge betrug 0,63 ng. Die Extraktionsrate aus Plasma lag zwischen $87\% \pm 6,5\%$ bei 5 ng und $83\% \pm 8,1\%$ bei 40 ng, die aus Blut zwischen $86\% \pm 4,0\%$ bei 5 ng und $83\% \pm 8,1\%$ bei 40 ng.

2.6. Berechnung des pulmonalen Fentanylgehalts über die Zeit

Um den Anteil des Pharmakons zu erhalten, der sich nach der ersten Passage in der Lunge befindet, errechneten wir die mittlere Fentanylkonzentration des Blutes $\bar{c}_{F_{Ba}}$ im zentralen Blutvolumen, d. h. zwischen dem Erscheinen von ICG (t_1) und dem Ende des Durchgangs des zentralen Blutvolumens durch die Lungenstrombahn ($t_1 + t_m$, da $ZBV = HZV \times t_m$ (66)). Der pulmonale Fentanylgehalt (m_{F_r}) nach der ersten Passage errechnet sich dann nach:

$$m_{F_r} \text{ (ng)} = \text{Dosis } m_{F_i} \text{ (ng)} - ZBV \text{ (ml)} \times \bar{c}_{F_{Ba}} \text{ (ng/ml)}$$

Für die Berechnung der Fentanylfreisetzung aus der Lunge verwendeten wir eine von J. Wagner (110) und Niazi (79) angegebene Formel, mit der der Arzneimittelgehalt des Organismus über die Zeit, hier der Fentanylgehalt der Lunge, berechnet werden kann.

Hierzu unterzogen wir die arterio-gemischtvenösen Differenzen der Fentanylkonzentration im Blut einer nichtlinear-exponentiellen Regressionsanalyse (Softwarepaket Non-linear

regression analysis für Rechner 9845 A, Fa. Hewlett-Packard). Diese Analysen lieferten optimierte Größen einer mehrfach exponentiellen Gleichung der Form $c(t) = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$, die den Verlauf eines idealisierten Kurvenzugs beschreibt. Der beschriebene zweifach exponentielle Ausdruck zeigte in allen von uns untersuchten Fällen die geringste Abweichung von den gemessenen Werten, wie das Ergebnis der Residualanalyse erbrachte. Die Größen A, α , B, β und den in der Lunge retinierten Teil der Dosis m_{Fr} verwendeten wir nun, den pulmonalen Fentanylgehalt über die Zeit $m_{FL}(t)$ zu beliebigen Zeitpunkten zu berechnen.

$$m_{FL}(t) = m_{Fr} \times \frac{\frac{A}{\alpha} \times e^{-\alpha t} + \frac{B}{\beta} \times e^{-\beta t}}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \quad (\text{ng})$$

$m_{FL}(t)$: Fentanylgehalt der Lunge über die Zeit

m_{Fr} : Bei der ersten Lungenpassage retinierte Fentanylmenge

Der Zeitpunkt $t = 0$ ist bei den verschiedenen untersuchten Patienten unterschiedlich; er ist mit dem Ende des First-pass identisch.

3. ERGEBNISSE

<u>1. Patient:</u>	L.M., männlich
	Alter: 62 Jahre
	Größe: 173 cm
	Gewicht: 73 kg
Anamnese: .	1977 Hinterwandinfarkt mit Ausbildung eines Herzwandaneurysmas
Jetzige Erkrankung:	Koronare 2-Gefäß-Erkrankung
Blutwerte:	Hb - 16,5 g%
	Hkt - 48 Vol%
Leber- und Nieren-	
funktionsparameter:	GOT - 10,0 U/l
	GPT - 15,0 U/l
	Quick - 90%
	Kreatinin - 1,0 mg/dl
Injizierte Menge	
Fentanyl m_{F_1} :	290 000 ng
Dosis pro kg Körpergew.:	3973 ng

Aus diesen Werten geht hervor, daß der Patient zum Zeitpunkt der Operation - soweit meßbar - normale Leber- und Nierenfunktion hatte.

Die Prämedikation erfolgte mit Flunitrazepam (1,0 mg) und Morphin (10 mg), die Narkose wurde mit Etomidat (18 mg) und Pancuronium (8 mg) eingeleitet und mit N_2O/O_2 (1:1) sowie Enfluran (0,4 - 0,8 Vol%) fortgeführt.

Abb. 14 zeigt eine graphische Darstellung der Meßergebnisse (Indocyaningrün-Extinktion, Fentanylkonzentration im Plasma

mit GC und RIA gemessen, Fentanylkonzentration im Blut mit GC bestimmt) bei Patient L.M., Tabelle 5 ist die zur Abbildung gehörige Wertetabelle.

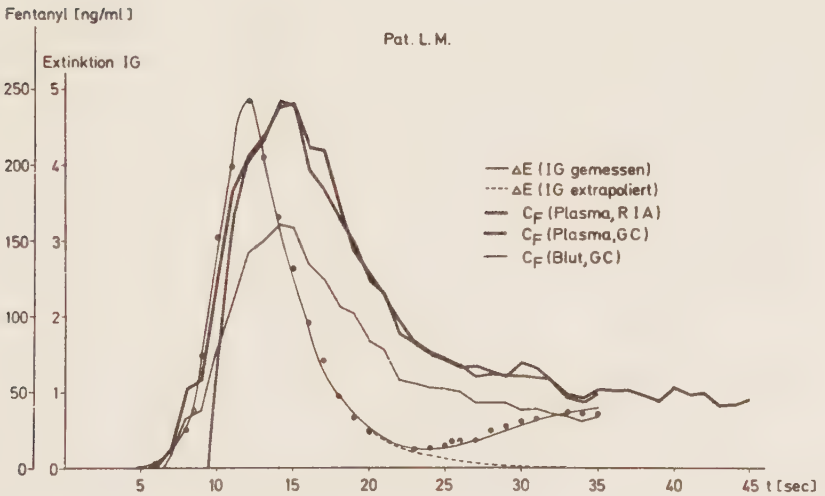


Abb. 14: Graphische Darstellung der Meßergebnisse von Pat. L.M.

t (s)	E Extinktion	C _{FPa} ^{±s(n=2)} (ng/ml) RIA	C _{FPa} (ng/ml) GC	C _{FBa} (ng/ml) GC	F _{i.E.} (%)
1	0	0	0	0	-
2	0	0	0	0	-
3	0	0	0	0	-
4	0	0	0	0	-
5	0,02	0	0	0	-
6	0,05	0,6 ± 0,04	0	0	-
7	0,13	12,6 ± 0,3	"	8,2	-
8	0,50	51,4 ± 1,1	"	33,0	-
9	1,48	57,8 ± 3,1	"	38,0	-
10	3,05	120,6 ± 3,7	"	78,2	-
11	3,98	182,6 ± 10,7	159,9	105,6	17,0
12	4,85	206,6 ± 14,1	202,1	142,5	24,6
13	4,10	218,0 ± 17,0	217,5	149,9	24,4
14	3,32	238,2 ± 20,1	242,9	160,9	23,0
15	2,64	241,8 ± 5,4	240,5	159,6	21,1
16	1,92	212,2 ± 1,7	197,1	134,7	18,1
17	1,42	210,0 ± 7,1	184,1	125,4	20,0
18	0,95	171,6 ± 10,7	164,7	107,4	20,3
19	0,67	143,6 ± 2,3	149,3	102,6	24,4
20	0,48	128,0 ± 4,2	125,4	84,7	23,0
21	0,35	114,2 ± 4,5	115,3	78,9	24,1
22	0,27	96,4 ± 7,5	88,8	58,8	21,5
23	0,25	82,8 ± 0,4	83,2	56,3	23,2

t	E	C _F Pa ^{±s(n=2)}	C _F Pa	C _F Ba	F _{i.E.}
(s)	Extinktion	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(%)
		RIA	GC	GC	
24	0,26	75,2 ± 1,0	76,0	53,1	25,6
25	0,30	71,8 ± 1,1	73,0	52,8	28,1
26	0,35	66,2 ± 3,1	67,8	50,6	30,3
27	0,36	67,6 ± 0,8	60,3	43,4	27,8
28	0,50	64,0 ± 2,8	62,4	44,0	26,3
29	0,55	60,6 ± 2,3	60,6	43,0	26,8
30	0,62	69,2 ± 7,4	61,3	38,3	16,8
31	0,65	66,0 ± 5,7	59,8	39,8	21,9
32	0,72	56,6 ± 0,4	57,2	35,6	16,4
33	0,73	48,8 ± 2,5	47,0	34,2	28,5
34	0,72	45,2 ± 1,0	43,6	31,4	27,8
35	0,72	52,2 ± 1,7	49,8	33,5	22,7
36	*	50,8 ± 2,5	*	*	-
37	*	51,8 ± 4,0	*	*	-
38	*	47,8 ± 1,1	*	*	-
39	*	43,8 ± 2,5	*	*	-
40	*	53,0 ± 8,5	*	*	-
41	*	48,8 ± 1,1	*	*	-
42	*	50,0 ± 2,8	*	*	-
43	*	41,8 ± 1,1	*	*	-
44	*	41,9 ± 4,4	*	*	-
45	*	44,8 ± 1,1	*	*	-

Tabelle 5: Zusammenstellung der Meßergebnisse bei Pat. L.M.

(zu Abb. 14)

Erklärung der verwendeten Zeichen und Abkürzungen:

" : Diese Analysen gingen durch Arbeitsfehler verloren

* : Die Extinktionsmessungen bzw. gaschromatographischen Analysen von 36 s - 45 s wurden nicht mehr durchgeführt, da der erste Durchgang des Pharmakons durch die Lunge schon beendet war und diese Werte folglich nicht von Interesse waren.

C_{FPa} : Fentanylgehalt im Plasma des arteriellen Blutes

C_{FBa} : Fentanylgehalt im arteriellen Blut

s : Standardabweichung

t : Zeitpunkt nach Injektionsende

$F_{i.E.}$: intraerythrozytärer Fentanylgehalt, errechnet nach der Formel:

$$F_{i.E.} = \frac{C_{FBa} - (1-Hkt) \times C_{FPa}}{C_{FBa}} \times 100 (\%)$$

Diese Erklärung gilt auch für die entsprechenden Tabellen bei den nachfolgenden Patienten.

Berechnung der mittleren Passagezeit t_m des Indocyaningrün-Farbstoffes (66):

$$(1) \quad t_m = \frac{\sum t \times E}{\sum E} \quad (s)$$

Die Programmbenutzung geschieht folgendermaßen: Zunächst gibt man in den Rechner Extinktionswerte ein, die auf das erste Maximum der Extinktion folgen. Man gibt zweckmäßigerweise Punkte ein, die sich im annähernd linearen Teil des absteigenden Kurvenschenkels befinden. Außerdem sollte man

möglichst nahe gegen Null gehen.

Im Falle des ersten Patienten wurden die Extinktionswerte von 13 s bis 20 s in den Rechner eingegeben. Der Rechner extrapolierte von 21 s bis 33 s (willkürlich gewählter Stoppunkt!) folgende Werte:

t (s)	E Extinktion
21	0,37
22	0,27
23	0,20
24	0,15
25	0,11
26	0,08
27	0,06
28	0,04
29	0,03
30	0,02
31	0,016
32	0,012
33	0,009

Tab. 6: Extrapolierte Werte für die Extinktion E_{ICG} zur Ermittlung von t_m (Pat. L.M.)

Nun werden sämtliche Werte für E von $t = 1$ s bis $t = 33$ s, wobei von 21 s bis 33 s die rechnerisch extrapolierten verwendet werden, eingegeben. Damit wird die Durchgangszeit nach der Formel (1) berechnet. Als Ergebnis erhielten wir in diesem Fall:

$$\underline{t_m = 13 \text{ s}}$$

Berechnung des Herzzeitvolumens HZV und des zentralen Blutvolumens ZBV:

$$\text{HZV} = \frac{\text{Dosis}_{\text{ICG}} \times 60}{\frac{\sum_{n=1}^{33} E}{t_e} \times F \times t_e} \times (1 + \text{Hkt}) \left(\frac{\text{mg} \times \text{s/min}}{\frac{\text{s}}{\text{s}} \times \frac{\text{mg}}{\text{ml}} \times \text{s}} \right)$$

$\text{Dosis}_{\text{ICG}}$: Dosis des Indocyaninfarbstoffes = 10,105 mg

$\sum_{n=1}^{33} E$: Summe der sekundlich gemessenen Extinktionen von 1 s bis 20 s und der von 21 s bis 33 s extrapolierten Werte

t_e : Zeit bis zum Extrapolationsende = 33 s

F : Umrechnungsfaktor für die Umwandlung der Extinktion in Konzentrationswerte, der sich aus der Eichkurve jeder Farbstofflösung ergibt, hier 0,0062 mg/ml

Hkt = 0,48

$$\text{HZV} = \frac{10,105 \times 60}{\frac{30,93}{33} \times 0,0062 \times 33} \times 1,48 \text{ (ml/min)}$$

$$\underline{\text{HZV} = 4963,69 \text{ ml/min}}$$

$$ZBV = HZV \times \frac{t_m}{60} \left(\frac{\text{ml} \times \frac{\text{s}}{\text{s}}}{\text{s}} \right)$$

$$ZBV = 4963,69 \times \frac{13,48}{60} (\text{ml}) = \underline{1115,18 \text{ ml}}$$

Berechnung der mittleren intraerythrozytären Fentanylkonzentration: $\bar{F}_{i.E.}$ wurde berechnet, indem zunächst für jedes einzelne Wertepaar ($c_{F_{Pa}}$, $c_{F_{Ba}}$) die prozentuale Aufnahme ermittelt wurde, wie bereits angegeben (Seite 42). Der durchschnittliche Gehalt im Mittel wurde durch Summation und anschließende Mittelwertbildung gefunden.

$$\bar{F}_{i.E.} = \frac{\sum F_{i.E.}}{n} (\%)$$

$$\underline{\bar{F}_{i.E.} = 23,5 \pm 4,1 \%}$$

n: Anzahl der Werte, hier 25 (s. Tab. 5)

Mittlere Fentanylkonzentration $\bar{c}_{F_{Ba}}$, die während t_m im arteriellen Blut herrscht:

$$\bar{c}_{F_{Ba}} = \frac{1}{t_m} \times \sum_{n=8}^{21} c_{F_{Ba}} \left(\frac{1 \times \text{ng} \times \text{s}}{\text{s} \times \text{ml}} \right)$$

$$\underline{\bar{c}_{F_{Ba}} = 88,10 \text{ ng/ml}}$$

Dieser Wert stellt die gemittelte Konzentration von Fentanyl im arteriellen Blut im Zeitraum t_m , also von 8 s bis 21 s dar. Aus diesem Wert und dem ZBV ergibt sich die Menge Fentanyl im ZBV:

$$m_{F_{ZBV}} = \bar{c}_{F_{Ba}} \times ZBV \left(\frac{\text{ng}}{\text{ml}} \times \text{ml} \right) \quad \underline{m_{F_{ZBV}} = 98244 \text{ ng}}$$

Dieser Anteil der Dosis befindet sich im Blut, wurde also nicht retiniert.

Injizierte Menge Fentanyl:

$$m_{F_i} = 290\,000 \text{ ng}$$

Retinierter Anteil der Dosis:

$$m_{F_r} = m_{F_i} - m_{F_{ZBV}} \text{ (ng)}$$

$$m_{F_r} = 191\,756 \text{ ng}$$

Dieser Wert entspricht 66,1% der verabreichten Dosis.

t (min)	$c_{F_{Pa}}$ (ng/ml)	$c_{F_{P\bar{V}}}$ (ng/ml)	Δc_{F_P} (ng/ml)	Δc_{F_B} (ng/ml)
0,5	69,2	45,0	24,2	16,5
0,66	53,0	36,1	16,9	11,5
1	36,4	27,1	9,3	6,3
2	29,6	22,3	7,3	4,9
3	25,2	18,6	6,6	4,5
4	20,6	15,7	4,9	3,3
5	14,9	12,0	2,9	2,0
6	14,0	11,7	2,3	1,6
8	11,4	9,4	2,0	1,4
10	10,4	8,5	1,9	1,2
12	9,0	7,4	1,6	1,1
14	7,4	6,4	1,0	0,7

Tabelle 7: Wertetabelle zu Abb. 15 (Arterielle und gemischt-venöse Konzentration bei Patient L.M.;

Erklärung der Symbole s. S. 48)

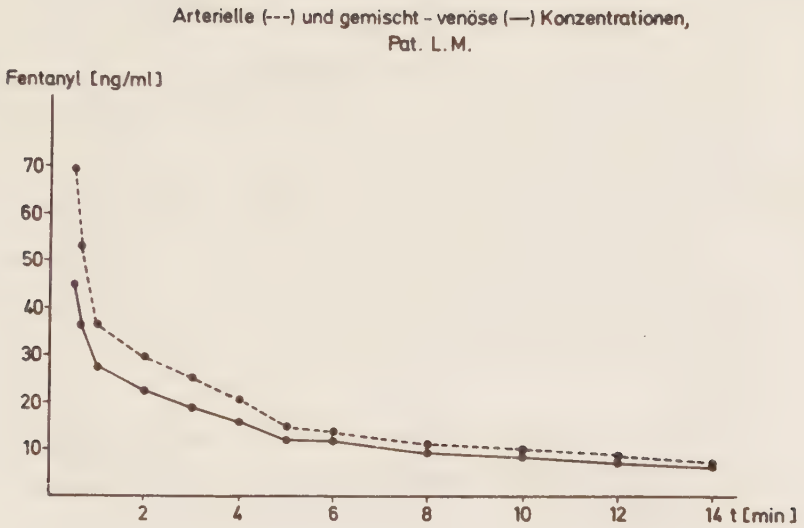


Abb. 15: Arterielle und gemischt-venöse Konzentration bei
Patient L.M.

Erklärung der bei Tabelle 7 verwendeten Symbole:

$C_{F_{Pa}}$: Im Plasma des arteriellen Blutes gemessene Fentanylkonzentration

$C_{F_{P\bar{V}}}$: Im Plasma des gemischt-venösen Blutes gemessene Fentanylkonzentration

ΔC_{F_P} : Differenz der beiden Konzentrationen

ΔC_{F_B} : Dieser Wert für Blut wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\Delta C_{F_B} = \frac{-100 \times \Delta C_{F_P} \times (1 - Hkt)}{\bar{F}_{i.E.} - 100} \quad (\text{ng/ml})$$

Die Verwendung der angegebenen Abkürzungen erfolgt bei den noch zu besprechenden Patienten analog.

Es ist der Abb. 15 zu entnehmen, daß der Konzentrationsausgleich zwischen arteriellem und gemischt-venösen Plasma relativ langsam erfolgt. Herrscht anfangs eine Konzentrationsdifferenz von fast 25 ng/ml, so beträgt der Unterschied nach 14 min noch 1,0 ng/ml.

Trägt man die Differenz der Fentanylkonzentrationen im arteriellen und im gemischt-venösen Blut als Funktion der Zeit auf, so erhält man keine Gerade, sondern eine Kurve, die gemäß dem Ergebnis der nicht-linearen exponentiellen Regression am besten durch einen zweifach exponentiellen Ausdruck der Form $y = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$ beschrieben wird.

Die Gleichung der Kurve lautet:

$$c(t) = 95,39 \times e^{-4,44t} + 6,90 \times e^{-0,19t}$$

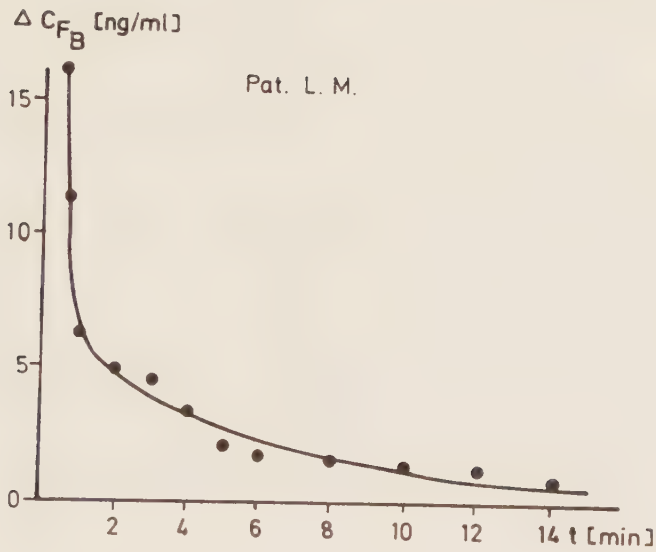


Abb. 16: Arteriell - gemischt-venöse Konzentrationsdifferenz im Blut als Funktion der Zeit

$c(t)$ drückt die arterio-venöse Konzentrationsdifferenz zum Zeitpunkt t aus. Mit Hilfe dieser Gleichung lassen sich die zwei Halbwertszeiten wie folgt berechnen:

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \text{ (min)} \qquad \underline{t_{1/2\alpha} = 0,16 \text{ min}}$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta} \text{ (min)} \qquad \underline{t_{1/2\beta} = 3,65 \text{ min}}$$

Mit einer Erweiterung des Rechnerprogramms kann man errechnen, welcher Anteil der injizierten Dosis m_{F_i} sich nach den jeweiligen Meßzeiten noch in der Lunge befindet. Man setzt also die verabreichte Dosis gleich 100% und kann danach mit den Parametern A , α , B , und β ermitteln, wieviel die Lunge zum Zeitpunkt t in Prozent der Ausgangsmenge m_{F_i} enthält. Die verwendete Formel zur Ermittlung von $m_{F_L}(t)$ ist auf Seite 37 angegeben.

t (post inj.) (min)	Fentanylgehalt der Lunge m_{F_L} (ng)	Teil der Dosis in der Lunge m_{F_i} (%)
21 s	191 756	66,1
1	111 740	38,5
2	88 888	30,7
3	73 465	25,3
4	60 752	20,9
5	50 240	17,3
6	41 546	14,3
8	28 412	9,8
10	19 430	6,7
12	13 287	4,6
14	9 087	3,1

Tabelle 8: Fentanylgehalt der Lunge zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion

Zum Zeitpunkt $t = 21$ s ist der erste Durchgang durch die Lunge beendet.

2. Patient:

D.G., männlich
Alter: 50 Jahre
Größe: 173 cm
Gewicht: 73 kg

Anamnese: 1970 Operation nach Billroth II
1976 Lungentuberkulose
Hyperlipidämie

Jetzige Erkrankung: Koronare 3-Gefäß-Erkrankung

Blutwerte: Hb - 16,8 g%
Hkt - 49 Vol%

Leber- und Nieren-
funktionsparameter: GOT - 7,0 U/l
GPT - 6,0 U/l
Quick - 75%
Kreatinin - 0,9 mg/dl

Injizierte Menge

Fentanyl m_{F_1} : 274 000 ng

Dosis pro kg Körpergew.: 3753 ng

Auch dieser Patient hatte - soweit durch Laborwerte erfaßbar - eine intakte Leber- und Nierenfunktion.

Die Prämedikation erfolgte mit Flunitrazepam (1,5 mg) und Morphin (10 mg), die Narkoseeinleitung mit Etomidat (20 mg), Flunitrazepam (1,0 mg) und Pancuronium (8 mg), die Fortführung mit Halothan (1,5 Vol%) und Sauerstoff.

In Abbildung 17 und Tabelle 8 sind die Ergebnisse von Patient D.G. graphisch dargestellt, bzw. dokumentiert.

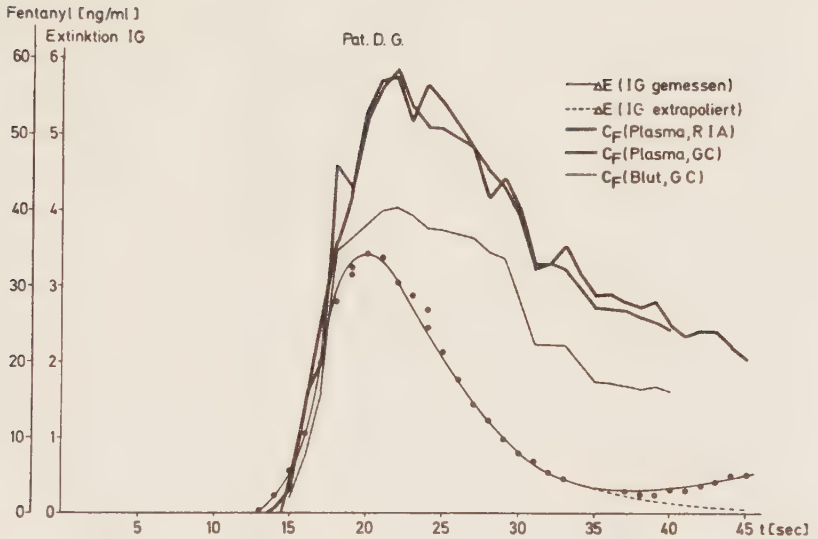


Abb. 17: Graphische Darstellung der Ergebnisse (ICG-Extinktion, Fentanylkonzentration im Plasma mit RIA und GC, Fentanyl im Blut mit GC ermittelt) bei Pat. D.G.

t (s)	E Extinktion	$c_{FPa} \pm s(n=2)$ (ng/ml) RIA	c_{FPa} (ng/ml) GC	c_{FBa} (ng/ml) GC	$F_{i.E.}$ (%)
1	0	0	0	0	-
2	0	0	0	0	-
3	0	0	0	0	-
4	0	0	0	0	-
5	0	0	0	0	-
6	0	0	0	0	-
7	0	0	0	0	-
8	0	0	0	0	-
9	0	0	0	0	-
10	0	0	0	0	-
11	0	0	0	0	-
12	0	0	0	0	-
13	0,03	0	0	0	-
14	0,24	$0,6 \pm 0,028$	0	0	-
15	0,56	$3,2 \pm 0,1$	0	2,0	-
16	1,06	$14,0 \pm 0,8$	14,0	7,5	33,0
17	1,97	$26,0 \pm 0,4$	20,0	15,5	34,3
18	2,80	$35,8 \pm 0,7$	46,3	34,8	32,3
19	3,25	$42,1 \pm 1,1$	43,1	31,5	30,4
20	3,44	$53,0 \pm 2,0$	52,1	38,3	30,6
21	3,38	$57,5 \pm 6,4$	56,3	40,0	28,9
22	3,05	$57,9 \pm 1,8$	58,7	40,5	26,3
23	2,88	$51,7 \pm 1,3$	53,9	39,5	30,6

t (s)	E Extinktion	$c_{F_{Pa}} \pm s (n=2)$ (ng/ml) RIA	$c_{F_{Pa}}$ (ng/ml) GC	$c_{F_{Ba}}$ (ng/ml) GC	$F_{i.E.}$ (%)
24	2,45	57,1 $\pm$ 0,7	51,3	37,8	30,9
25	2,14	54,6 $\pm$ 2,3	51,1	37,5	30,7
26	1,78	51,2 $\pm$ 1,6	49,7	37,0	31,7
27	1,45	48,7 $\pm$ 0,1	48,3	36,5	32,7
28	1,24	41,8 $\pm$ 0,7	45,6	34,5	32,7
29	0,99	44,4 $\pm$ 3,4	43,4	33,8	34,6
30	0,80	40,7 $\pm$ 0,6	39,6	28,8	29,9
31	0,70	33,0 $\pm$ 1,4	32,4	22,5	26,7
32	0,55	33,1 $\pm$ 1,6	33,9	22,3	24,9
33	0,45	35,6 $\pm$ 2,3	32,3	22,3	26,2
34	0,37	31,7 $\pm$ 0,6	29,7	20,0	24,5
35	0,31	29,0 $\pm$ 2,5	27,4	17,5	20,2
36	0,28	29,1 $\pm$ 0,8	27,1	17,3	20,2
37	0,30	27,8 $\pm$ 1,1	26,9	17,0	19,6
38	0,25	27,3 $\pm$ 0,4	26,0	16,5	20,0
39	0,24	28,1 $\pm$ 0,1	25,4	16,8	22,9
40	0,31	25,0 $\pm$ 1,3	24,2	16,3	24,2
41	0,30	23,6 $\pm$ 0,8	*	*	-
42	0,36	24,2 $\pm$ 0,3	*	*	-
43	0,41	24,0 $\pm$ 2,8	*	*	-
44	0,50	22,0 $\pm$ 1,6	*	*	-
45	0,51	20,5 $\pm$ 0,7	*	*	-

Tab. 8: Meßergebnisse von Pat. D.G. (zu Abb. 17)

* : Hier erfolgte keine gaschromatographische Bestimmung, da die Meßzeitpunkte nach dem ersten Durchgang des Pharmakons durch die Lunge lagen und die Meßwerte somit nicht von Interesse waren.

Die Abkürzungen sind auf Seite 42 erläutert.

Die Berechnung von t_m erfolgte wie beim ersten Patienten (S. 42) angegeben. In den Rechner wurden die Meßwerte für die Extinktionen von 24 s bis 32 s eingegeben.

t (s)	E Extinktion
33	0,47
34	0,39
35	0,32
36	0,27
37	0,22
38	0,18
39	0,15
40	0,13
41	0,10
42	0,09
43	0,071
44	0,059
45	0,049

Tab. 10: Extrapolierte Werte für die Extinktion E_{ICG} von Pat. D.G.

$$t_m = \frac{\sum_{n=1}^{45} (t \times E)}{\sum_{n=1}^{45} E} \quad (s)$$

$$\underline{t_m = 23 \text{ s}}$$

Berechnung des Herzzeitvolumens und des zentralen Blutvolumens:

$$HZV = \frac{\text{Dosis}_{ICG} \times 60}{\frac{\sum_{n=1}^{45} E}{t_e} \times F \times t_e} \times (1 + Hkt) \quad (ml/min)$$

$$t_e = 45 \text{ s}$$

$$\text{Dosis}_{ICG} = 8,992 \text{ mg}$$

$$F = 0,0060 \text{ mg/ml (Umrechnungsfaktor)}$$

$\sum_{n=1}^{45} E$: Summe der Extinktionen von 1 s bis 45 s, wobei die Werte von 1 s bis 32 s gemessen wurden und die Extrapolationswerte von 33 s bis 45 s verwendet wurden

$$\underline{HZV = 3629,50 \text{ ml/min}}$$

$$ZBV = HZV \times \frac{t_m}{60} \quad (ml) = 3629,50 \times \frac{23}{60} \quad (ml)$$

$$\underline{ZBV = 1367,10 \text{ ml}}$$

Mittlerer intraerythrozytärer Fentanylgehalt:

$$\bar{F}_{i.E.} = \frac{\sum F_{i.E.}}{n} \quad (\%) \quad n = 25$$

$$\underline{\bar{F}_{i.E.} = 27,7 \pm 4,8\%}$$

Mittlere Fentanylkonzentration $\bar{c}_{FBa}$, die während $t_m = 23 \text{ s}$, also von 13 s bis 36 s, die Lunge mit dem Blutstrom passiert hat:

$$\bar{c}_{FBa} = \frac{1}{t_m} \times \sum_{n=13}^{36} c_{FBa} \quad (ng/ml)$$

$$\underline{\bar{c}_{F_{Ba}} = 26,24 \text{ ng/ml}}$$

Im zentralen Blutvolumen enthaltene Menge Fentanyl:

$$m_{F_{ZBV}} = \bar{c}_{F_{Ba}} \times ZBV \left(\frac{\text{ng}}{\text{ml}} \times \text{ml} \right)$$

$$m_{F_{ZBV}} = 1367,10 \times 26,24 \text{ (ng)}$$

$$\underline{m_{F_{ZBV}} = 35\,873 \text{ ng}}$$

Injizierte Menge Fentanyl:

$$m_{F_i} = 274\,000 \text{ ng}$$

Retinierter Anteil der Dosis:

$$m_{F_r} = 274\,000 \text{ ng} - 35\,873 \text{ ng}$$

$$\underline{m_{F_r} = 238\,127 \text{ ng}}$$

Dieser Wert entspricht einer pulmonalen Retention von 86,9%
der injizierten Dosis.

t (min)	c_{FPa} (ng/ml)	$c_{FP\bar{v}}$ (ng/ml)	Δc_{FP} (ng/ml)	Δc_{FB} (ng/ml)
0,5	40,7	25,1	15,6	11,0
0,66	28,1	15,7	12,4	8,8
1	14,2	8,4	5,8	4,1
2	13,1	8,5	4,6	3,3
3	10,8	7,1	3,7	2,6
4	10,1	6,0	4,1	2,9
5	9,6	5,6	4,0	2,8
6	9,2	5,4	3,8	2,7
8	7,9	5,2	2,7	1,9
10	7,4	4,8	2,6	1,8
12	6,6	4,1	2,5	1,8
14	6,4	4,1	2,3	1,6

Tab. 11: Zu Abb. 18 gehörige Meßwerte (Arterielle und gemischt-venöse Konzentration bei Pat. D.G.)

Die Erklärung der Abkürzungen sowie die Berechnungsgrundlage für Δc_{FB} erfolgte auf Seite 48.

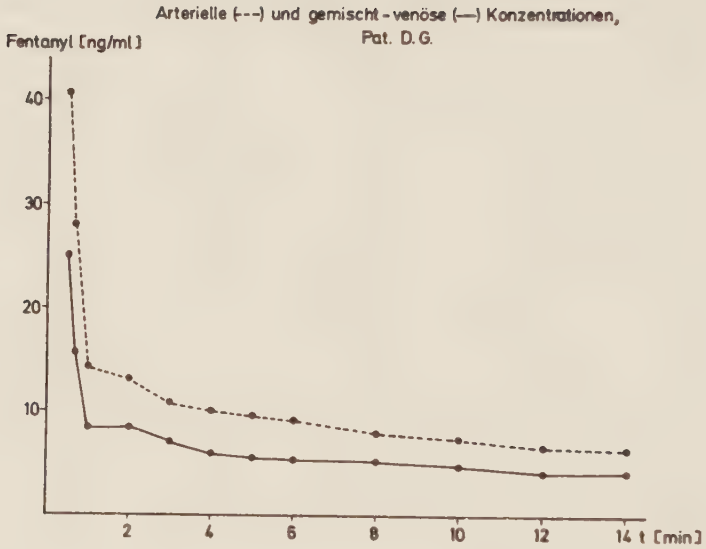


Abb. 18: Arterielle und gemischt-venöse Konzentration von
0,5 bis 14 min bei Pat. D.G.

Auch bei diesem Patienten ist nach 14 min noch kein Konzentrationsausgleich zwischen arteriellem und gemischt-venösem Blut erreicht. Trägt man die Konzentrationsdifferenz ΔC_{FB} als Funktion der Zeit auf, so ergibt sich eine Kurve, deren Gleichung am besten mit einem zweifach exponentiellen Ausdruck der Form $y = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$ beschrieben werden kann.

Die Gleichung der Kurve lautet:

$$c(t) = 39,37 \times e^{-3,18t} + 3,35 \times e^{-0,05t}$$

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \text{ (min)}$$

$$\underline{t_{1/2\alpha} = 0,22 \text{ min}}$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta} \text{ (min)}$$

$$\underline{t_{1/2\beta} = 13,86 \text{ min}}$$

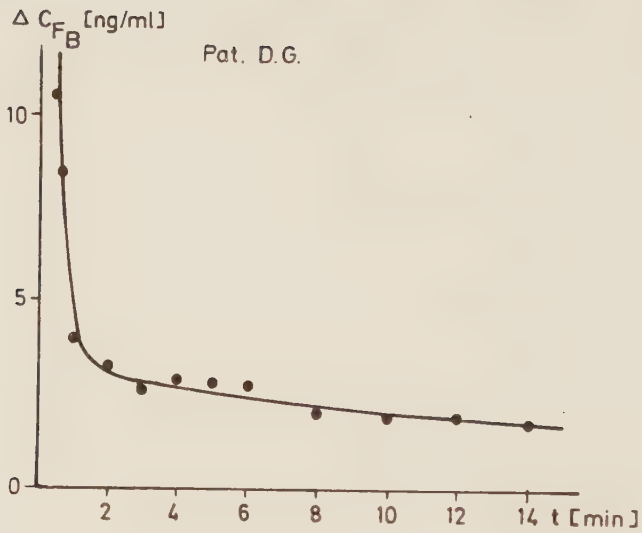


Abb. 19: Δc_{FB} als Funktion der Zeit (Pat. D.G.)

Folgender Anteil der Dosis m_{F_i} befindet sich noch in der Lunge:

t	Fentanylgehalt der Lunge	Teil der Dosis in der Lunge
(post inj.)	m_{F_L}	m_{F_i}
(min)	(ng)	(%)
36 s	238 127	86,9
1	207 417	75,7
2	187 833	68,6
3	178 278	65,1
4	169 567	61,9
5	161 296	58,9
6	153 430	56,0
8	138 829	50,7
10	125 618	45,8
12	113 664	41,5
14	102 847	37,5

Tab. 12: Fentanylgehalt der Lunge im zeitlichen Verlauf. Die Berechnung von m_{F_L} erfolgte wie auf Seite 37 angegeben. Der Zeitpunkt $t = 36$ s ist das Ende des ersten Durchgangs.

3. Patient: M.H., männlich
Alter: 56 Jahre
Größe: 158 cm
Gewicht: 70,5 kg

Anamnese: 1978 Vorderwandinfarkt
Hyperlipidämie

Jetzige Erkrankung: Koronare 3-Gefäß-Erkrankung

Laborwerte: Hb - 15,5 g%
Hkt - 43 Vol%

Leber- und Nieren-
funktionsparameter: GOT - 31 U/l
GPT - 10 U/l
Quick - 90%
Kreatinin - 1,6 mg/dl

Injizierte Menge
Fentanyl m_{Fi} : 269 000 ng

Dosis pro kg Körpergew.: 3816 ng

Bei diesem Patienten bestand also eine kompensierte Niereninsuffizienz, die Leberfunktion war nicht gestört.

Als Prämedikation wurden Flunitrazepam (1,0 mg) und Morphin (10 mg) verabreicht, die Narkose wurde mit Flunitrazepam (1,0 mg), Etomidat (20 mg) und Pancuronium (8 mg) eingeleitet und mit Enfluran (0,2 - 1,0 Vol%) und N_2O/O_2 (1:1) fortgeführt.

In Abbildung 20 und Tabelle 13 sind die Meßergebnisse von Patient M.H. dargestellt und aufgeführt.

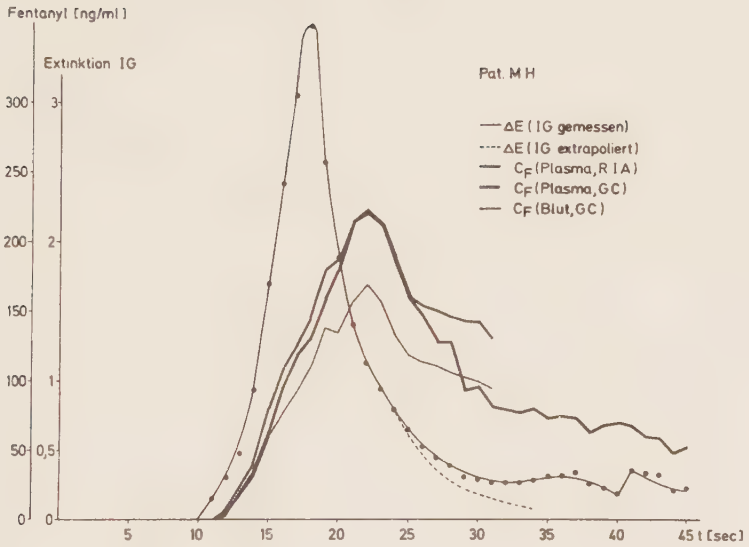


Abb. 20: Graphische Darstellung der Ergebnisse (ICG-Extinktion, Fentanylkonzentration im Plasma mit RIA und GC, Fentanyl im Blut mit GC ermittelt) von Pat. M.H.

t	E	$C_{FPa} \pm s(n=2)$	C_{FPa}	C_{FBa}	$F_{i.E.}$
(s)	Extinktion	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(%)
		RIA	GC	GC	
1	0	0	0	0	-
2	0	0	0	0	-
3	0	0	0	0	-
4	0	0	0	0	-
5	0	0	0	0	-
6	0	0	0	0	-
7	0	0	0	0	-
8	0	0	0	0	-
9	0	0	0	0	-
10	0	0	0	0	-
11	0,15	0	0	0	-
12	0,30	$3,1 \pm 0,7$	6,2	4,7	24,2
13	0,48	$19,8 \pm 0,8$	24,0	17,9	23,6
14	0,94	$34,5 \pm 2,1$	40,3	31,0	25,9
15	1,70	$62,3 \pm 3,3$	78,2	60,3	26,1
16	2,42	$95,2 \pm 5,9$	106,5	76,8	21,0
17	3,06	$118,0 \pm 12,7$	126,1	92,4	22,2
18	3,56	$131,2 \pm 1,7$	144,0	109,5	25,0
19	2,58	$159,8 \pm 5,4$	180,3	138,1	25,6
20	1,90	$180,0 \pm 8,5$	188,1	135,0	20,1
21	1,40	$215,3 \pm 10,3$	213,4	158,2	23,1
22	1,13	$221,0 \pm 2,8$	223,2	169,1	24,8
23	0,94	$213,5 \pm 9,2$	212,1	157,0	23,0

t (s)	E Extinktion	C _{FPa} ^{±s} (n=2) (ng/ml) RIA	C _{FPa} (ng/ml) GC	C _{FBa} (ng/ml) GC	Fi.E. (%)
24	0,80	185,2 ± 7,4	188,3	133,4	19,5
25	0,65	158,2 ± 4,5	160,4	118,2	22,7
26	0,53	146,4 ± 11,9	154,0	113,9	23,0
27	0,45	128,2 ± 1,7	151,0	111,2	22,6
28	0,39	128,1 ± 15,7	146,3	106,8	21,9
29	0,31	93,8 ± 20,9	143,4	102,4	20,2
30	0,29	96,0 ± 11,3	143,2	100,0	18,4
31	0,27	81,2 ± 14,4	130,6	94,3	21,1
32	0,27	79,5 ± 9,2	*	*	-
33	0,27	77,2 ± 13,0	*	*	-
34	0,29	80,1 ± 14,3	*	*	-
35	0,31	73,5 ± 6,4	*	*	-
36	0,32	75,0 ± 5,7	*	*	-
37	0,43	72,8 ± 18,1	*	*	-
38	0,26	62,8 ± 2,5	*	*	-
39	0,23	68,2 ± 5,9	*	*	-
40	0,19	70,0 ± 12,7	*	*	-
41	0,36	68,1 ± 5,8	*	*	-
42	0,34	60,0 ± 9,9	*	*	-
43	0,33	58,8 ± 2,5	*	*	-
44	0,21	48,6 ± 0,8	*	*	-
45	0,23	52,1 ± 7,2	*	*	-

Tab. 13: Zu Abb. 20 gehörige Meßergebnisse

* : Diese Proben wurden nicht analysiert, da zu diesem Zeitpunkt der erste Durchgang des Pharmakons bereits beendet war.

Die Abkürzungen sind auf Seite 42 erläutert.

Die Berechnung von t_m erfolgte wie bereits beim ersten Patienten angegeben (S. 42). In den Rechner wurden die Meßwerte für die Extinktion von 19 s bis 24 s eingegeben. Die extrapolierten Werte lauten:

t	E
(s)	Extinktion
25	0,59
26	0,47
27	0,37
28	0,29
29	0,23
30	0,18
31	0,15
32	0,12
33	0,09
34	0,07

Tab. 14: Extrapolierte Werte für E_{ICG} von Pat. M.H.

$$t_m = \frac{\sum_{n=1}^{34} (t \times E)}{\sum_{n=1}^{34} E} \quad (s)$$

$$\underline{t_m = 19 \text{ s}}$$

Berechnung des Herzzeitvolumens und des zentralen Blutvolumens:

$$HZV = \frac{\text{Dosis}_{ICG} \times 60}{\sum_{n=1}^{34} E} \times (1 + Hkt) \quad (ml/min)$$

$$\frac{\sum_{n=1}^{34} E}{t_e} \times F \times t_e$$

$$t_e = 34 \text{ s}$$

$$\text{Dosis}_{ICG} = 8,691 \text{ mg}$$

$$F = 0,0063 \text{ mg/ml}$$

$$\sum_{n=1}^{34} E = 23,92$$

$$\underline{HZV = 4948,3 \text{ ml/min}}$$

$$ZBV = HZV \times \frac{t_m}{60} \quad (ml)$$

$$\underline{ZBV = 1579,3 \text{ ml}}$$

Mittlere intraerythrozytäre Fentanylkonzentration:

$$\bar{F}_{i.E.} = \frac{\sum F_{i.E.}}{n} \quad (\%) \quad n = 20$$

$$\underline{\bar{F}_{i.E.} = 22,7 \pm 2,2\%}$$

Mittlere Fentanylkonzentration $\bar{c}_{FBa}$, die während t_m die Lunge mit dem Blutstrom passiert hat ($t_m = 19 \text{ s}$, von $11 \text{ s} - 30 \text{ s}$):

$$\bar{c}_{FBa} = 94,0 \text{ ng/ml}$$

Daraus läßt sich die Menge Fentanyl im zentralen Blutvolu-

men errechnen:

$$m_{F_{ZBV}} = \bar{c}_{F_{Ba}} \times ZBV$$

$$\underline{m_{F_{ZBV}} = 152\ 602\ ng}$$

Injizierte Menge Fentanyl:

$$m_{F_i} = 269\ 000\ ng$$

Die Differenz zwischen injizierter Menge m_{F_i} und Menge im zentralen Blutvolumen $m_{F_{ZBV}}$ entspricht der während des ersten Durchgangs retinierten Menge m_{F_r} :

$$m_{F_r} = m_{F_i} - m_{F_{ZBV}}$$

$$\underline{m_{F_r} = 116\ 398\ ng}$$

Dieser Wert entspricht einer pulmonalen Retention von 44,8% der injizierten Dosis Fentanyl.

t	$c_{F_{Pa}}$	$c_{F_{P\bar{V}}}$	Δc_{F_P}	Δc_{F_B}
(min)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
0,5	96,0	73,4	22,6	16,7
0,66	70,0	54,0	16,0	11,8
1	30,9	24,8	6,1	4,5
2	23,1	18,9	4,2	3,1
3	18,4	15,2	3,2	2,4
4	13,7	11,3	2,4	1,7
5	11,8	10,1	1,7	1,2
6	10,9	9,3	1,6	1,2
8	9,3	8,1	1,2	0,9
10	8,2	7,1	1,1	0,8
12	6,8	5,9	0,9	0,7
14	4,9	4,5	0,4	0,3

Tab. 15: Zu Abb. 21 gehörige Meßwerte (Arterielle und gemischt-venöse Konzentration bei Pat. M.H.)

Die Erklärung der Abkürzungen sowie die Berechnungsgrundlage für Δc_{F_B} erfolgte auf Seite 48.

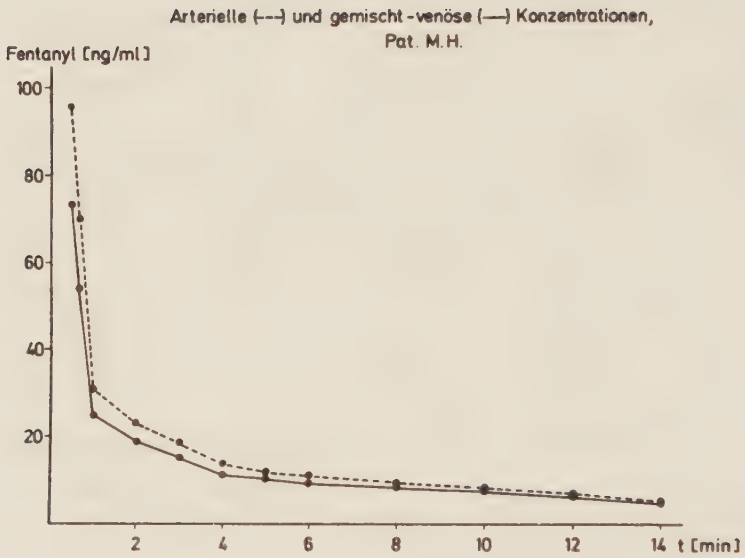


Abb. 21: Arterielle und gemischt-venöse Fentanylkonzentration zwischen 0,5 und 14 min bei Pat. M.H.

Nach 14 min ist noch kein Konzentrationsausgleich erreicht. Wie Abb. 22 zeigt, ergibt Δc_{FB} gegen die Zeit aufgetragen eine ähnliche Kurve wie die Kurven der beiden vorher untersuchten Patienten.

Die nicht-lineare exponentielle Regression ergibt wieder einen zweifach exponentiellen Ausdruck. Die Gleichung der Kurve lautet:

$$c(t) = 79,07 \times e^{-3,50t} + 3,50 \times e^{-0,16t}$$

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \text{ (min)}$$

$$\underline{t_{1/2\alpha} = 0,20 \text{ min}}$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta} \text{ (min)}$$

$$\underline{t_{1/2\beta} = 4,33 \text{ min}}$$

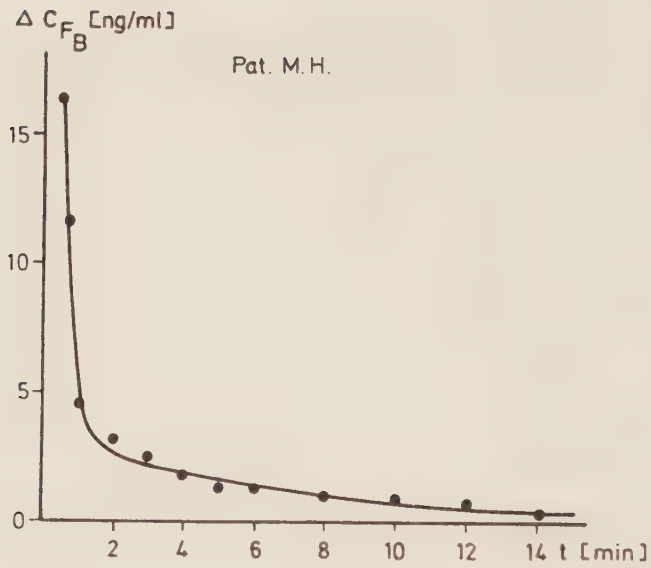


Abb. 22: Δc_{FB} als Funktion der Zeit bei Pat. M.H.

Nach den verschiedenen Meßzeitpunkten befinden sich von der ursprünglichen Dosis ($m_{Fi} = 269\ 000\text{ ng}$), die gleich 100% gesetzt wird, noch in der Lunge:

t (post inj.) (min)	Fentanylgehalt der Lunge m_{FL} (ng)	Teil der Dosis in der Lunge m_{Fi} (%)
30 s	116 398	44,8
1	62 398	23,2
2	45 213	16,8
3	38 288	14,2
4	32 620	12,1
5	27 796	10,3
6	23 687	8,8
8	17 200	6,4
10	12 490	4,6
12	9 069	3,4
14	6 586	2,4

Tab. 16: Prozentualer Anteil der Dosis und Absolutmenge an Fentanyl, die sich nach den verschiedenen Meßzeiten noch in der Lunge befinden.

Die Berechnung von m_{FL} erfolgte wie auf Seite 37 angegeben.

4. Patient: W.L., männlich
Alter: 47 Jahre
Größe: 178 cm
Gewicht: 74,8 kg

Anamnese: 1977 Hepatitis B

Jetzige Erkrankung: Koronare 3-Gefäß-Erkrankung
Aortenklappeninsuffizienz

Laborwerte: Hb - 16,4 g%
Hkt - 48 Vol%

Leber- und Nieren-
funktionsparameter: GOT - 6 U/l
GPT - 4 U/l
Quick - 90%
Kreatinin - 1,1 mg/dl

Injizierte Menge
Fentanyl m_{F_1} : 256 000 ng
Dosis pro kg Körpergew.: 3423 ng

Auch bei diesem Patienten bestand zum Versuchszeitpunkt keine Leber- oder Nierenfunktionsstörung.

Die Prämedikation erfolgte mit Flunitrazepam (1,0 mg) und Morphin (10 mg), die Narkoseeinleitung mit Flunitrazepam (1,0 mg), Etomidat (18 mg) und Pancuronium (8 mg), die Fortführung der Narkose mit N_2O/O_2 (1:1).

Mit Abb. 23 und Tab. 17 folgt die Darstellung der Meßergebnisse von Pat. W.L.

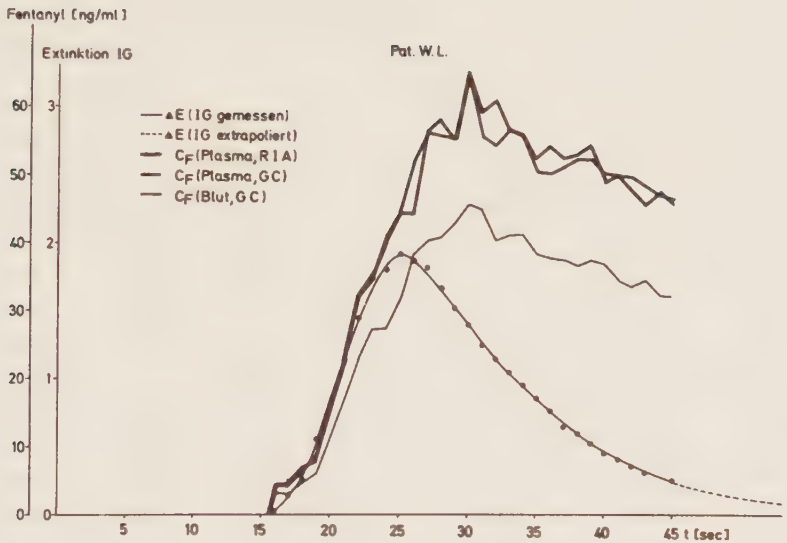


Abb. 23: Graphische Darstellung der Ergebnisse (ICG-Extinktion, Fentanylkonzentration im Plasma mit RIA und GC, Fentanyl im Blut mit GC ermittelt) von Pat. W.L.

t	E	$c_{F_{Pa}} \pm s(n=2)$	$c_{F_{Pa}}$	$c_{F_{Ba}}$	$F_{i.E.}$
(s)	Extinktion	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(%)
		RIA	GC	GC	
1	0	0	0	0	-
2	0	0	0	0	-
3	0	0	0	0	-
4	0	0	0	0	-
5	0	0	0	0	-
6	0	0	0	0	-
7	0	0	0	0	-
8	0	0	0	0	-
9	0	0	0	0	-
10	0	0	0	0	-
11	0	0	0	0	-
12	0	0	0	0	-
13	0	0	0	0	-
14	0	0	0	0	-
15	0	0	0	0	-
16	0,05	$4,2 \pm 0,028$	4,2	3,2	31,1
17	0,14	$4,2 \pm 0,01$	4,3	3,2	29,0
18	0,26	$6,6 \pm 0,1$	6,8	4,8	28,5
19	0,56	$8,7 \pm 0,1$	8,0	6,0	29,5
20	0,82	$16,2 \pm 0,1$	16,6	11,6	25,3
21	1,15	$22,4 \pm 0,7$	22,6	16,9	30,1
22	1,45	$32,3 \pm 0,4$	32,3	22,9	26,3
23	1,66	$34,8 \pm 1,4$	35,6	27,4	32,1

t (s)	E Extinktion	C _{F_{Pa}} ± s (n=2) (ng/ml) RIA	C _{F_{Pa}} (ng/ml) GC	C _{F_{Ba}} (ng/ml) GC	F _{i.E.} (%)
24	1,80	41,2 ± 0,3	40,6	27,6	23,1
25	1,92	44,3 ± 2,0	44,2	31,8	27,3
26	1,87	44,3 ± 2,3	52,1	38,5	29,3
27	1,82	56,7 ± 5,2	56,3	40,5	27,3
28	1,67	58,2 ± 2,5	56,0	40,9	28,3
29	1,52	55,0 ± 5,7	55,6	42,8	32,0
30	1,40	65,3 ± 1,8	64,9	45,8	26,0
31	1,25	59,5 ± 3,5	55,8	45,0	35,2
32	1,15	61,2 ± 0,3	54,4	40,6	29,9
33	1,05	56,9 ± 0,0	56,8	41,2	28,0
34	0,96	56,2 ± 4,0	55,8	41,2	29,2
35	0,86	52,5 ± 2,1	50,5	38,3	31,0
36	0,77	54,3 ± 6,8	50,3	37,8	30,4
37	0,65	52,4 ± 1,4	51,3	37,6	28,5
38	0,60	53,0 ± 0,1	52,6	36,7	25,1
39	0,53	54,4 ± 3,4	52,5	37,5	26,8
40	0,46	48,9 ± 2,7	50,1	36,9	21,3
41	0,41	50,1 ± 3,0	50,1	34,3	23,8
42	0,36	47,7 ± 0,4	49,7	33,6	22,6
43	0,31	45,7 ± 1,0	48,4	34,6	27,0
44	0,28	47,6 ± 0,8	47,1	32,3	23,8
45	0,26	45,7 ± 7,1	46,4	32,2	24,5

Tab. 17: Wertetabelle zu Abb. 23

Die Abkürzungen zu Tabelle 17 sind auf Seite 42 erläutert.

Die Berechnung von t_m erfolgte analog der Berechnung bei den vorhergehenden Patienten. Die Eingabepunkte waren die Extinktionsmeßwerte von 38 s bis 43 s.

Als Ergebnis der rechnerischen Extrapolation erhielten wir folgende Werte:

t	E
(s)	Extinktion
44	0,28
45	0,28
46	0,21
47	0,185
48	0,16
49	0,14
50	0,13
51	0,11
52	0,097
53	0,085
54	0,074
55	0,065

Tab. 18: Extrapolierte Extinktionen von Pat. W.L.

$$t_m = \frac{\sum_{n=1}^{55} (t \times E)}{\sum_{n=1}^{55} E} \quad (s)$$

$$\underline{t_m = 30 \text{ s}}$$

Berechnung des Herzzeitvolumens und des zentralen Blutvolumens:

$$HZV = \frac{\text{Dosis}_{\text{ICG}} \times 60}{\sum_{n=1}^{55} E} \times (1 + Hkt) \quad (\text{ml/min})$$

$$\frac{t_e}{t_e} \times F \times t_e$$

$$t_e = 55 \text{ s}$$

$$\text{Dosis}_{\text{ICG}} = 9,188 \text{ mg}$$

$$F = 0,0064 \text{ mg/ml}$$

$$\sum_{n=1}^{55} E = 29,23$$

$$\underline{HZV = 4361,4 \text{ ml/min}}$$

$$ZBV = HZV \times \frac{t_m}{60} \quad (\text{ml})$$

$$\underline{ZBV = 2158,9 \text{ ml}}$$

Berechnung des mittleren intraerythrozytären Fentanylgehalts:

$$F_{i.E.} = \frac{\sum F_{i.E.}}{n} \quad (\%) \quad n = 30$$

$$\underline{F_{i.E.} = 28,0 \pm 3,8\%}$$

Mittlere Fentanylkonzentration, die während t_m , also von 15 s bis 45 s, im arteriellen Blut herrscht:

$$\bar{c}_{\text{FBa}} = 30,23 \text{ ng/ml}$$

Daraus läßt sich die Menge Fentanyl bestimmen, die sich im ZBV befindet:

$$m_{F_{ZBV}} = \bar{c}_{F_{Ba}} \times ZBV$$

$$\underline{m_{F_{ZBV}} = 65\,264\text{ ng}}$$

Injizierte Menge Fentanyl:

$$m_{F_i} = 256\,000\text{ ng}$$

Retinierte Menge Fentanyl:

$$m_{F_r} = m_{F_i} - m_{F_{ZBV}}$$

$$\underline{m_{F_r} = 190\,736\text{ ng}}$$

Dies entspricht einer pulmonalen Retention von 74,5% der verabreichten Dosis Fentanyl bei Patient W.L.

t	$c_{F_{Pa}}$	$c_{F_{P\bar{V}}}$	Δc_{F_P}	Δc_{F_B}
(min)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
0,5	65,3	45,1	20,2	14,6
0,66	48,9	32,6	16,3	11,8
1	27,6	18,4	9,2	6,6
2	22,6	16,8	6,6	4,8
3	18,7	14,2	4,5	3,3
4	15,8	12,0	3,8	2,7
5	14,6	11,4	3,2	2,3
6	13,8	10,7	3,1	2,2
8	12,2	9,5	2,7	2,0
10	10,5	8,5	2,0	1,4
12	9,8	8,0	1,8	1,3
14	8,8	7,3	1,5	1,1

Tab. 19: Wertetabelle zu Abb. 24 (Arterielle und gemischt-venöse Konzentration bei Patient W.L.)

Die Erklärung der Abkürzungen sowie die Berechnungsgrundlage für Δc_{F_B} erfolgte auf Seite 48.

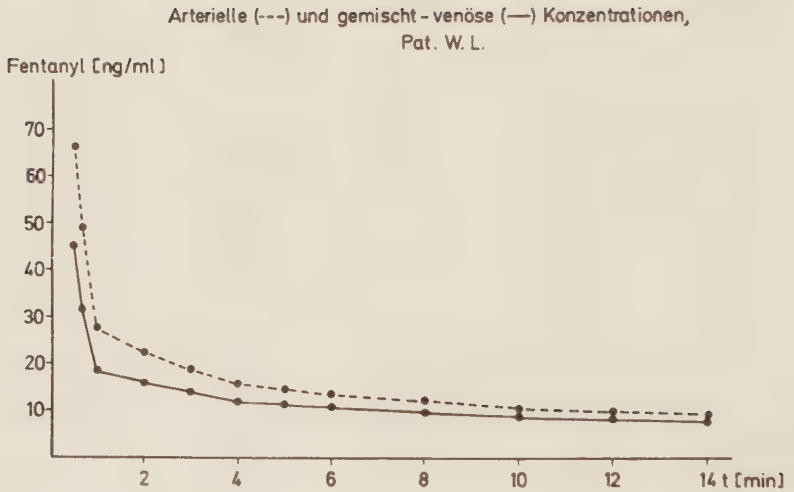


Abb. 24: Arterielle und gemischt-venöse Fentanylkonzentration
von 0,5 bis 14 min bei Patient W.L.

Wie bei den vorhergehenden Patienten ist nach 14 min noch kein arteriell-gemischt-venöser Konzentrationsausgleich erreicht.

Die Berechnung von Δc_{FB} erfolgte - wie bei den anderen Patienten - nach der Formel:

$$\Delta c_{FB} = \frac{- 100 \times \Delta c_{FP} \times (1 - Hkt)}{\bar{F}_{i.E.} - 100} \quad (\text{ng/ml})$$

Die Kurve Δc_{FB} gegen die Zeit ergibt einen zweifach exponentiellen Ausdruck der Form:

$$c(t) = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$$

Die Kurvengleichung lautet:

$$c(t) = 36,60 \times e^{-2,55t} + 4,87 \times e^{-0,12t}$$

Aus dieser Gleichung folgt:

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \quad (\text{min})$$

$$\underline{t_{1/2\alpha} = 0,27 \text{ min}}$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta} \quad (\text{min})$$

$$\underline{t_{1/2\beta} = 5,78 \text{ min}}$$

Die Berechnung der sich nach den verschiedenen Meßzeitpunkten noch in der Lunge befindlichen Fentanylmenge, ausgedrückt in Prozent der verabreichten Dosis m_{Fi} (256 000 ng), ergab die in Tab. 20 aufgeführten Werte.

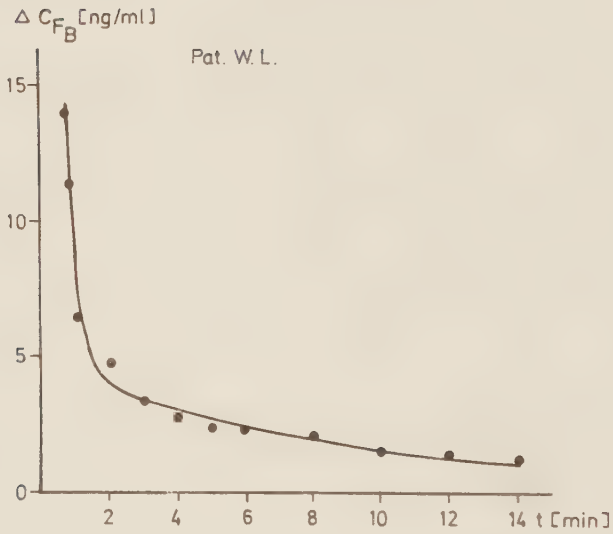


Abb. 25: ΔC_{FB} gegen die Zeit aufgetragen bei Pat. W.L.

t	Fentanylgehalt der Lunge	Teil der Dosis in der Lunge
(post inj.)	m_{FL}	m_{Fi}
(min)	(ng)	(%)
45 s	190 736	74,5
1	163 081	63,7
2	123 333	48,2
3	107 723	42,1
4	95 412	37,3
5	84 613	33,1
6	75 044	29,3
8	59 032	23,1
10	46 436	18,1
12	36 528	14,3
14	28 734	11,2

Tab. 20: Fentanylgehalt in der Lunge, ausgedrückt als Absolutwert und als prozentualer Anteil der Dosis, nach den verschiedenen Meßzeitpunkten.
Die Berechnung von m_{FL} erfolgte wie auf Seite 37 angegeben.

<u>5. Patient:</u>	E.D., weiblich
	Alter: 36 Jahre
	Größe: 165 cm
	Gewicht: 72,3 kg
Anamnese:	Hyperlipidämie
Jetzige Erkrankung:	Koronare 2-Gefäß-Erkrankung
Laborwerte:	Hb - 15,9 g%
	Hkt - 43 Vol%
Leber- und Nieren-	
funktionsparameter:	GOT - 19,1 U/l
	GPT - 5,0 U/l
	Quick - 100%
	Kreatinin - 0,8 mg/dl
Injizierte Menge	
Fentanyl m_{F_1} :	263 000 ng
Dosis pro kg Körpergew.:	3638 ng

Bei dieser Patientin war sowohl die Leber- als auch die Nierenfunktion intakt.

Die Prämedikation erfolgte mit Dikaliumchlorazepat (50 mg), die Narkoseeinleitung mit Flunitrazepam (0,5 mg), Etomidat (20 mg) und Pancuronium (8 mg); als Inhalationsnarkotika zur Narkosefortführung dienten Halothan (1,0 Vol%) und N_2O/O_2 (1:1).

In Abb. 26 und Tab. 21 sind die Meßergebnisse von Pat. E.D. graphisch dargestellt, bzw. aufgeführt.

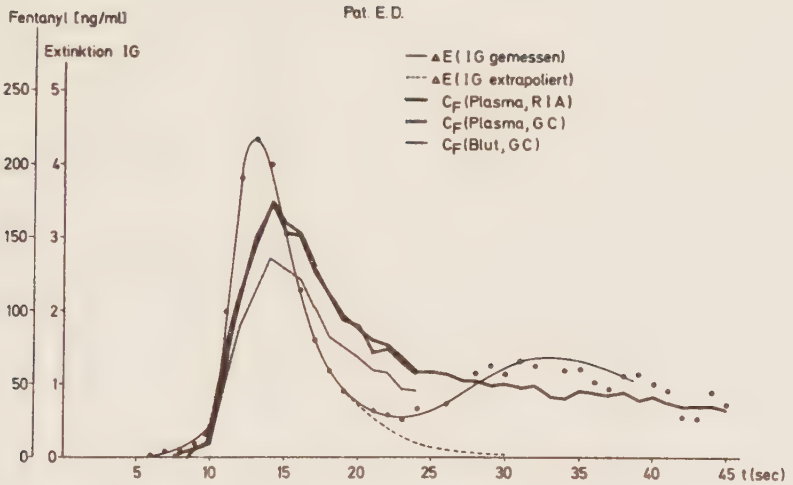


Abb. 26: Graphische Darstellung der Ergebnisse (ICG-Extinktion, Fentanylkonzentration im Plasma mit RIA und GC, Fentanyl im Blut mit GC ermittelt) von Pat. E.D.

t	E	$C_{F_{Pa}} \pm s(n=2)$	$C_{F_{Pa}}$	$C_{F_{Ba}}$	$F_{i.E.}$
(s)	Extinktion	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(%)
		RIA	GC	GC	
1	0	0	0	0	-
2	0	0	0	0	-
3	0	0	0	0	-
4	0	0	0	0	-
5	0	0	0	0	-
6	0,02	0	0	0	-
7	0,08	0	0	0	-
8	0,10	$3,0 \pm 0,04$	0	0	-
9	0,18	$6,2 \pm 0,3$	5,6	4,5	29,1
10	0,42	$9,4 \pm 0,4$	10,2	8,2	29,1
11	1,99	$65,5 \pm 7,8$	70,1	53,0	24,6
12	3,80	$106,5 \pm 16,3$	112,3	91,0	29,7
13	4,33	$150,0 \pm 5,7$	146,0	112,2	25,9
14	4,00	$173,8 \pm 12,4$	174,0	136,0	27,1
15	3,05	$153,8 \pm 8,2$	160,1	128,1	18,8
16	2,28	$151,8 \pm 14,1$	154,0	121,2	27,6
17	1,60	$126,8 \pm 9,6$	130,0	101,3	26,9
18	1,18	$111,0 \pm 5,7$	108,1	82,5	25,3
19	0,91	$96,8 \pm 11,0$	44,3	75,4	28,7
20	0,70	$88,0 \pm 5,7$	90,0	68,0	24,6
21	0,64	$80,0 \pm 15,6$	72,0	59,6	31,1
22	0,58	$76,8 \pm 4,0$	74,1	58,1	27,3
23	0,52	$68,3 \pm 7,5$	63,5	46,9	22,8

t (s)	E Extinktion	C _{F_{Pa}} ± s (n=2) (ng/ml) RIA	C _{F_{Pa}} (ng/ml) GC	C _{F_{Ba}} (ng/ml) GC	F _{i.E.} (%)
24	0,67	58,3 ± 1,8	57,0	45,6	28,8
25	0,58	58,8 ± 4,0	*	*	-
26	0,74	57,3 ± 1,0	*	*	-
27	1,31	52,8 ± 2,5	*	*	-
28	1,16	53,0 ± 0,3	*	*	-
29	1,26	49,3 ± 2,8	*	*	-
30	1,14	50,8 ± 0,8	*	*	-
31	1,32	48,8 ± 1,4	*	*	-
32	1,25	49,3 ± 3,3	*	*	-
33	"	41,8 ± 1,1	*	*	-
34	1,19	41,0 ± 2,3	*	*	-
35	1,21	46,0 ± 5,8	*	*	-
36	1,04	44,2 ± 2,4	*	*	-
37	0,94	42,5 ± 7,3	*	*	-
38	1,13	44,8 ± 0,8	*	*	-
39	1,14	39,1 ± 6,4	*	*	-
40	1,00	42,5 ± 1,7	*	*	-
41	0,92	38,0 ± 0,6	*	*	-
42	0,56	35,1 ± 1,2	*	*	-
43	0,54	35,8 ± 0,9	*	*	-
44	0,90	35,9 ± 1,1	*	*	-
45	0,72	33,5 ± 3,0	*	*	-

Tab. 21: Wertetabelle zu Abb. 26

* : Auf die Analyse dieser Proben wurde verzichtet, da sie außerhalb der Zeit für den ersten Durchgang von Fentanyl durch die Lunge lagen.

" : Diese Probe ging durch einen Arbeitsfehler verloren.

Die Abkürzungen zu Tabelle 21 sind auf Seite 42 erläutert.

An dieser Stelle sei nochmals die Berechnung von $F_{i.E.}$ erklärt:

$$F_{i.E.} = \frac{c_{F_{Ba}} - (1 - Hkt) \times c_{F_{Pa}}}{c_{F_{Ba}}} \times 100 (\%)$$

Als Meßgrößen dienen die gaschromatographisch analysierten

Werte für $c_{F_{Pa}}$ und $c_{F_{Ba}}$.

Die Ermittlung von t_m erfolgte wie beim ersten Patienten angegeben. Als Basispunkte für die Extrapolation der Extinktion E_{ICG} wurden die Werte von 14 s bis 20 s gewählt.

t (s)	E Extinktion
21	0,50
22	0,38
23	0,28
24	0,21
25	0,15
26	0,11
27	0,09
28	0,06
29	0,047
30	0,035

Tab. 22: Extrapolierte Extinktionen bei Pat. E.D.

$$t_m = \frac{\sum_{n=1}^{30} (t \times E)}{\sum_{n=1}^{30} E} \quad (s)$$

$$\underline{t_m = 15 \text{ s}}$$

Berechnung des Herzzeitvolumens HZV und des zentralen Blutvolumens ZBV:

$$HZV = \frac{\text{Dosis}_{ICG} \times 60}{\sum_{n=1}^{30} E} \times (1 + Hkt) \quad (\text{ml/min})$$
$$\frac{\sum_{n=1}^{30} E}{t_e} \times F \times t_e$$

$$t_e = 30 \text{ s}$$

$$\text{Dosis}_{ICG} = 9,576 \text{ mg}$$

$$F = 0,0063 \text{ ng/ml}$$

$$\sum_{n=1}^{30} E = 26,50$$

$$\underline{HZV = 4921,4 \text{ ml/min}}$$

$$ZBV = HZV \times \frac{t_m}{60} \quad (\text{ml})$$

$$\underline{ZBV = 1214,8 \text{ ml}}$$

Mittlerer intraerythrozytärer Fentanylgehalt in Prozent:

$$\bar{F}_{i.E.} = \frac{\sum F_{i.E.}}{n} \quad (\%) \quad n = 16$$

$$\underline{\bar{F}_{i.E.} = 27,3 \pm 2,2\%}$$

Mittlere Fentanylkonzentration, die während t_m , also von 5 s bis 20 s, im arteriellen Blut herrscht:

$$\bar{c}_{FBa} = 63,1 \text{ ng/ml}$$

Daraus läßt sich die Menge Fentanyl bestimmen, die sich im ZBV befindet:

$$m_{FZBV} = \overline{C}_{FBa} \times ZBV$$

$$\underline{m_{FZBV} = 76\,654\text{ ng}}$$

Injizierte Menge Fentanyl:

$$m_{Fi} = 263\,000\text{ ng}$$

Retinierte Menge Fentanyl:

$$m_{Fr} = m_{Fi} - m_{FZBV}$$

$$\underline{m_{Fr} = 186\,346\text{ ng}}$$

Dieser Wert entspricht einer Retention von 70,9% der ursprünglichen Dosis.

t (min)	c_{Fpa} (ng/ml)	$c_{Fp\bar{v}}$ (ng/ml)	Δc_{FP} (ng/ml)	Δc_{FB} (ng/ml)
0,5	50,8	38,4	12,4	9,7
0,66	42,5	31,5	11,0	8,6
1	26,0	19,8	6,2	4,9
2	23,7	17,8	5,9	4,6
3	17,8	12,3	4,5	3,5
4	15,5	11,1	4,4	3,4
5	14,3	10,7	3,6	2,8
6	11,6	8,7	2,9	2,3
8	10,1	7,3	2,8	2,2
10	9,8	7,4	2,4	1,9
12	9,3	7,2	2,1	1,6
14	9,0	7,2	1,8	1,4

Tab. 23: Wertetabelle zu Abb. 27 (Arterielle und gemischt-venöse Konzentration bei Pat. E.D.)

Die Erklärung der Abkürzungen sowie die Berechnungsgrundlage für Δc_{FB} erfolgte auf Seite 48.

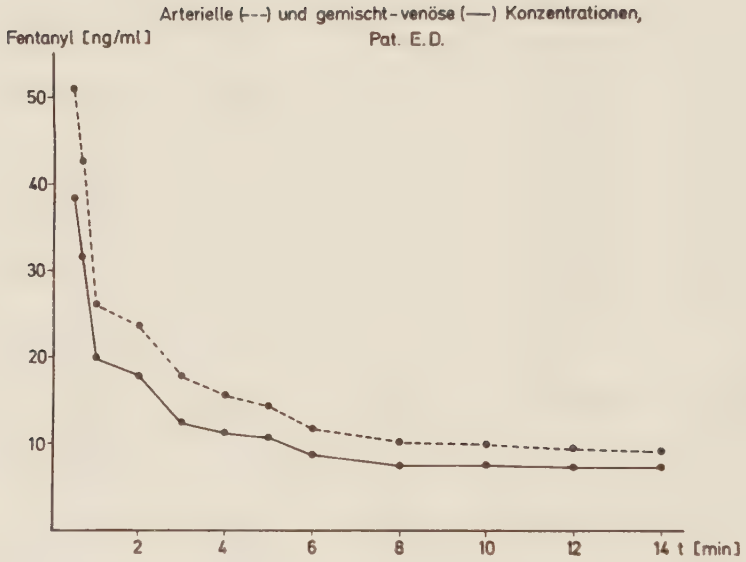


Abb. 27: Arterielle und gemischt-venöse Konzentration von
0,5 bis 14 min bei Pat. E.D.

Trägt man Δc_{FB} gegen die Zeit auf, so erhält man als Ergebnis wiederum eine Kurve, deren Verlauf am besten durch einen zweifach exponentiellen Ausdruck beschrieben werden kann.

Die Gleichung der Kurve lautet:

$$c(t) = 23,53 \times e^{-2,94t} + 4,81 \times e^{-0,10t}$$

Daraus ergeben sich die Halbwertszeiten $t_{1/2\alpha}$ und $t_{1/2\beta}$:

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \quad (\text{min})$$

$$\underline{t_{1/2\alpha} = 0,24 \text{ min}}$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta} \quad (\text{min})$$

$$\underline{t_{1/2\beta} = 6,93 \text{ min}}$$

Die Berechnung der zu den verschiedenen Meßzeitpunkten noch in der Lunge befindlichen Fentanylmenge, ausgedrückt in Prozent der verabreichten Dosis m_{Fi} (263 000 ng) ergab die in Tab. 24 aufgeführten Werte.

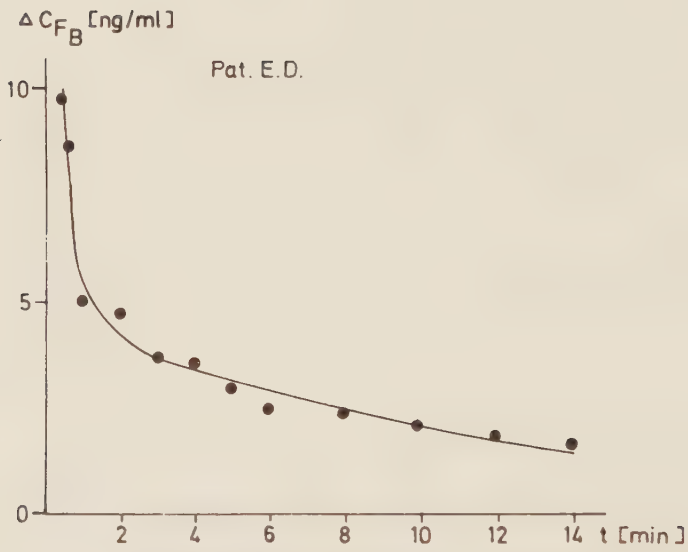


Abb. 28: ΔC_{FB} als Funktion der Zeit bei Pat. E.D.

t	Fentanylgehalt der Lunge	Teil der Dosis in der Lunge
(post inj.)	m_{FL}	m_{Fi}
(min)	(ng)	(%)
20 s	186 346	72,1
1	150 872	57,4
2	133 376	50,7
3	120 517	45,8
4	109 040	41,5
5	98 663	37,5
6	89 274	33,9
8	73 091	27,8
10	59 842	22,8
12	48 995	18,6
14	40 113	15,3

Tab. 24: Fentanylgehalt in der Lunge, ausgedrückt als Absolutwert und als prozentualer Anteil der Dosis, zu den verschiedenen Meßzeitpunkten.

Die Berechnung von m_{FL} erfolgte wie auf Seite 37 angegeben.

6. Patient: J.K., männlich
Alter: 20 Jahre
Größe: 180 cm
Gewicht: 74 kg

Anamnese: Polytrauma mit multiplen Frakturen
infolge eines Verkehrsunfalls;
zwei Tage nach dem Ereignis rapide Verschlechterung der respiratorischen Verhältnisse, vermutlich durch Fettembolie.

Jetzige Erkrankung: ARDS (Syn.: Schocklunge)

Laborwerte: Hb - 11 g%
Hkt - 28 Vol%

Leber- und Nierenfunktionsparameter: GOT - 44 U/l
GPT - 12,6 U/l
Quick - 60%
Kreatinin - 8,3 mg/dl

Blutgasanalyse: P_{aO_2} - 53 mmHg
 P_{aCO_2} - 57 mmHg
 S_{aO_2} - 68%
AMV - 12 l/min
Diese Werte wurden bei einem PEEP von 30 mmHg und reiner O_2 -Atmung ($F_{iO_2} = 1,0$) unter kontrollierter Beatmung erhalten.

Röntgen-Thorax: Interstitielle Zeichnungsvermehrung im Sinne eines interstitiellen Lungenödems

Hämodynamik: Mittlerer Pulmonalisdruck: 42 mmHg
Pulmonaler Gefäßwiderstand: erhöht auf die Hälfte des syst. Gefäßwiderstandes

Inj. Menge

Fentanyl m_{Fi} : 369 000 ng

Dosis pro kg Körpergew.: 4987 ng

Aus den oben stehenden Werten folgt, daß der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung an akuter respiratorischer Insuffizienz, akuter Niereninsuffizienz und beginnender Leberinsuffizienz litt.

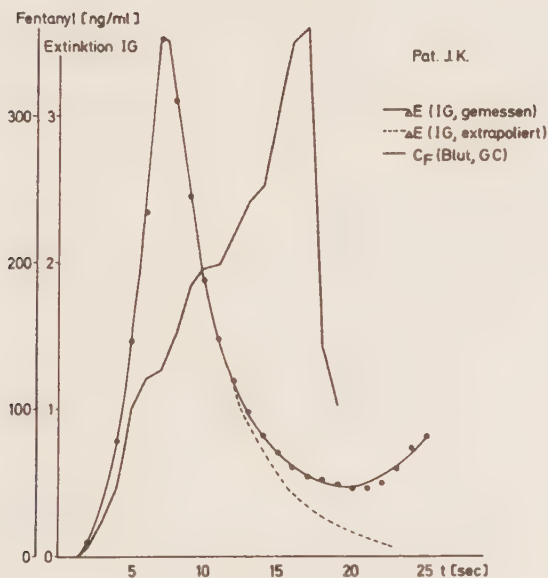


Abb. 29: Graphische Darstellung der Ergebnisse (E_{ICG} , C_{FBa} mit GC gemessen) bei Patient J.K.

t (s)	E Extinktion	$C_{F_{Ba}}$ (ng/ml)
1	0	0
2	0,10	5,2
3	0,32	22,0
4	0,78	46,3
5	1,46	100,0
6	2,34	120,4
7	3,52	126,2
8	3,10	150,0
9	2,45	183,3
10	1,88	196,8
11	1,48	199,0
12	1,19	220,3
13	0,98	241,2
14	0,82	251,7
15	0,70	310,0
16	0,60	350,0
17	0,54	360,5
18	0,52	142,0
19	0,49	102,5
20	0,46	*
21	0,46	*
22	0,50	*
23	0,60	*
24	0,74	*
25	0,82	*

Tab. 25: Wertetabelle zu Abb. 29

* : Auf diese Bestimmungen mußte leider wegen des zu geringen Blutvolumens verzichtet werden. Dies ist entweder auf einen arteriellen Zugang mit zu kleinem Lumen oder auf Blutkoagulation in der arteriellen Kanüle zurückzuführen.

Aus dem gleichen Grund wurden die radioimmunologische Bestimmung aus Plasma und die gaschromatographische Analyse aus Plasma nicht durchgeführt.

Bestimmung von t_m :

Die Ermittlung von t_m erfolgte wie in allen vorhergehenden Fällen. Als Basispunkte für die Extrapolation wurden die Extinktionen von 8 s bis 11 s gewählt. Die mit dem Rechner gefundenen extrapolierten Werte lauten wie folgt:

t (s)	E Extinktion
12	1,15
13	0,89
14	0,70
15	0,55
16	0,42
17	0,33
18	0,26
19	0,20
20	0,15
21	0,12

Tab. 26: Extrapolierte Werte für E_{ICG} bei Patient J.K.

$$t_m = \frac{\sum_{n=1}^{21} (t \times E)}{\sum_{n=1}^{21} E} \quad (s)$$

$$\underline{t_m = 10 \text{ s}}$$

Berechnung des Herzzeitvolumens und des zentralen Blutvolumens:

$$HZV = \frac{\text{Dosis}_{ICG} \times 60}{\sum_{n=1}^{21} E} \times (1 + Hkt) \quad (ml/min)$$

$$\frac{t_e}{t_e} \times F \times t_e$$

$$t_e = 21 \text{ s}$$

$$\text{Dosis}_{ICG} = 15,931 \text{ mg}$$

$$\sum_{n=1}^{21} E = 22,2$$

$$F = 0,0062 \text{ ng/ml}$$

$$\underline{HZV = 8889,2 \text{ ml/min}}$$

$$ZBV = HZV \times \frac{t_m}{60} \quad (ml)$$

$$\underline{ZBV = 1483,0 \text{ ml}}$$

Mittlere Fentanylkonzentration $\bar{c}_{FBa}$, die während t_m , also von 2 s bis 12 s die Lunge mit dem Blutstrom passiert hat:

$$\bar{c}_{FBa} = 114,28 \text{ ng}$$

Menge Fentanyl, die sich im zentralen Blutvolumen befindet:

$$m_{FZBV} = \bar{c}_{FBa} \times ZBV$$

$$\underline{m_{FZBV} = 169 \text{ 474,5 ng}}$$

Injizierte Menge Fentanyl:

$$m_{F_i} = 369\,000\text{ ng}$$

Retinierte Menge Fentanyl:

$$m_{F_r} = m_{F_i} - m_{F_{ZBV}}$$

$$\underline{m_{F_r} = 199\,525,5\text{ ng}}$$

Dieser Wert entspricht einer pulmonalen Retention von 54,1% der injizierten Dosis.

Aufgrund der bereits beschriebenen Schwierigkeiten bei der arteriellen Blutentnahme mußte bei diesem Patienten auf die Betrachtung der Verhältnisse bei der Elimination des Pharmakons aus der Lunge verzichtet werden.

Abschließend sollen die Konzentrationsverhältnisse im arteriellen Blut der einzelnen Patienten im jeweiligen Passagezeitraum t_m maßstabsgleich dargestellt werden, um die erheblichen Unterschiede, die bezüglich der Fentanylkonzentration im arteriellen Blut $c_{F_{Ba}}$ und der Passagezeit t_m herrschen, deutlich zu machen.

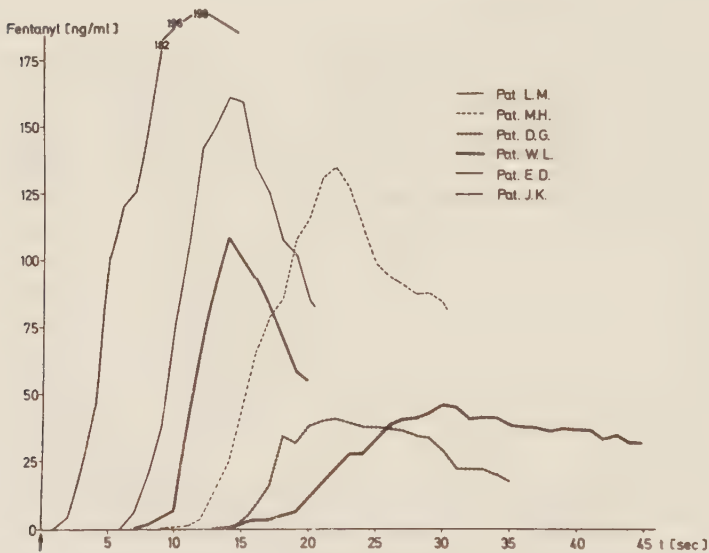


Abb. 30: Maßstabsgleiche Darstellung der Konzentration von Fentanyl im arteriellen Blut $c_{F_{Ba}}$ während t_m bei allen Patienten. Die injizierte Fentanylmenge lag bei den herzchirurgischen Patienten zwischen 3423 ng und 3973 ng pro kg Körpergewicht. Die Dosis von Patient J.K. war 4987 ng/kg Körpergewicht.

4. DISKUSSION

4.1. Kritische Würdigung des Versuchsaufbaus, der Patienten- auswahl und der analytischen Verfahren

In Anbetracht der Tatsache, daß die Messungen am Menschen durchgeführt werden sollten, war die Probandenauswahl selbstverständlich durch die Indikationsstellung der verschiedenen Zugänge (zentral-venös, pulmonal-arteriell, systemisch-arteriell) limitiert. Die Patientenauswahl war insoweit auf Patienten der herzchirurgischen Klinik begrenzt, als kaum eine andere Krankengruppe präoperativ die für unseren Versuch notwendigen Zugänge hatte.

Als weitere Auswahlkriterien galten: Keine konsumierende Erkrankung, keine schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, keine klinisch faßbare Herzinsuffizienz, normaler Druck in der A. pulmonalis laut Herzkatheterbefund, sowie keine radiologisch erfaßbaren Zeichen einer Lungenparenchymveränderung (Ausnahme: Pat. J.K.).

Die Blutentnahme aus der A. femoralis mußte manuell vorgenommen werden. Dazu muß gesagt werden, daß wir auch Versuche mit einer Rollerpumpe unternommen hatten, diese jedoch bei maximaler Leistung weniger (ca. 0,5 ml) Blut förderte, als bei spontanem Fluß aus der Arterie zu gewinnen war. Die notwendigen Sekundenabstände konnten durch entsprechende Einübung des Abnehmerrhythmus recht gut eingehalten werden.

Aus klinischen Gründen konnte keine einheitliche Prämedikation, Narkoseeinleitung und -fortführung eingehalten werden;

ebenso wurde die Dosierung der einzelnen Medikamente am individuellen Bedarf gemessen.

Schließlich soll auch auf die angewandten analytischen Verfahren eingegangen werden: Die Anwendung zweier verschiedener Meßmethoden war wegen des weiten zu erwartenden Konzentrationsbereichs und der Erfordernis der Fentanylmessung im Vollblut von Vorteil. Zum einen lag die kleinste mit dem RIA erfasste Konzentration bei 0,035 µg/50 µl eingesetztes Plasma, was bei dem geringen - für die Gaschromatographie zur Verfügung stehenden - Volumen bei Einsatz von 200 µl Plasma unterhalb der Nachweisgrenze gelegen hätte.

Andererseits kann Fentanyl mit dem von uns verwendeten RIA nicht im Vollblut bestimmt werden. Aus den Erythrozyten freigesetztes Hämoglobin absorbiert die in der Szintillationsflüssigkeit entstehenden Lichtblitze, die durch Umwandlung von kinetischer Energie der Elektronen von ^3H -Fentanyl, einem schwachen β -Strahler (18,6 keV (67)), in Lichtenergie zustande kommen. Dadurch würde eine Verfälschung der Meßergebnisse eintreten.

Die mittels Gaschromatographie gemessenen Maximalkonzentrationen lagen bei mehr als 40 ng/200 µl, was einer Konzentration von mehr als 10 ng/50 µl beim RIA entsprach. Dieser Wert liegt weit außerhalb des optimalen Meßbereichs des RIA, der sich laut Herstellerangabe zwischen 0,1 ng und 1,0 ng befindet. Trotzdem zeigen auch im Bereich höherer Konzentrationen die gemessenen Werte der beiden analytischen Verfahren eine passable Übereinstimmung.

Die Variationskoeffizienten des RIA als Maß für die Genauigkeit (Präzision) liegen bei unseren Analysen etwa bei den von Stöckel et al. (104) ermittelten, es ist jedoch ersichtlich, daß der Variationskoeffizient mit steigender Fentanylmenge größer wird und damit die Genauigkeit der Messung abnimmt (s. Tab. 2, Seite 10).

Bei der gaschromatographischen Methode kann man das umgekehrte Phänomen beobachten: Mit steigendem Fentanylgehalt wird der Variationskoeffizient kleiner, sodaß die Meßgenauigkeit des Verfahrens mit der Konzentration zunimmt.

Zusammenfassend kann man festhalten: Die Sensibilität oder Nachweisempfindlichkeit der RIA-Methode ist weit größer als die der Gaschromatographie. Mit RIA konnten 0,02 ng, mit GC 0,5 ng Fentanyl bestimmt werden.

Hingegen ist die gaschromatographische Methode an Spezifität und Meßgenauigkeit im Bereich größerer Mengen, etwa ab 5 ng, dem RIA überlegen und bietet außerdem die Möglichkeit der Messung aus Vollblut. Im mittleren Konzentrationsbereich sind beide Methoden nahezu gleichwertig, was auch von anderen Autoren bestätigt wird (84).

4.2. Die Aufnahme von Fentanyl in die Erythrozyten

Durch Bestimmung des Fentanylgehalts in Plasma und Blut konnte mit Hilfe der im Ergebnisteil beschriebenen Formeln der mittlere Anteil der Dosis in den roten Blutzellen berechnet werden. Dabei blieb der unterschiedliche Gehalt an Plas-

maproteinen, insbesondere der offenbar wichtigen "Streßproteine" wie saures α_1 -Glykoprotein (73, 85), unberücksichtigt. Bei variablen Hämatokritwerten von 43 Vol% bis 49 Vol% werden zwischen $22,7\% \pm 2,2\%$ und $28,0\% \pm 3,8\%$ in den zellulären Blutbestandteilen gefunden. Diese Werte stimmen im Rahmen der Meßgenauigkeit gut mit den von Kremer (62) ermittelten überein.

4.3. Speicherfunktion der Lunge für endogene Stoffwechselprodukte und Xenobiotika

Schon 1925 wurde die Auffassung, die Lunge sei ausschließlich ein Organ, das dem Gasaustausch diene, widerlegt: Starling und Verney (102) konnten am isolierten Nierenpräparat nur unter Einbeziehung der Lunge in den künstlichen Kreislauf eine adäquate Perfusion erreichen. Der Grund hierfür war das Vorhandensein einer stark vasokonstriktorisch wirkenden Substanz im Nährmedium, die später als 5-Hydroxytryptamin (5-HT) identifiziert wurde. Tabelle 27 zeigt, daß die Lunge 5-HT oxidativ abbauen kann und so - gleich der Leber - für diese Substanz Entgiftungsfunktion hat. Die pulmonale Clearance ist etwa 3-mal so groß wie die hepatische.

Organ	Blutfluß Q (ml/min)	Monoaminoxidase- (MAO-) gehalt *	Clearance (ml/min)
Lunge	44,8	0,13	19,1
Leber	11,2	1,65	6,2
Lunge/Leber	4,0	0,08	3,1

Tab. 27: Clearance von 5-HT der Leber und der Lunge bei physiologischem Blutfluß (95)

* : geschätzt nach μMol Umsatz C^{14} -5-HT pro Minute, bezogen auf das ganze Organ.

Akkumulation und/oder Metabolisierung in der Lunge konnte mittlerweile für viele körpereigene Substanzen, aber auch für Xenobiotika, in erster Linie Pharmaka, nachgewiesen werden, wie Tabelle 28 veranschaulicht.

Viele der in der Lunge speicher-, bzw. metabolisierbaren Substanzen zeigen drei gemeinsame Merkmale: Ein hohes Maß an Lipophilie, mindestens ein protonierbares Stickstoffatom und, chemisch gesehen, schwache Basizität, d. h. das Pharmakon liegt bei physiologischem pH überwiegend als Kation vor (27).

Jede der oben beschriebenen Eigenschaften scheint ihren Anteil an der pulmonalen Speicherung einer Substanz zu haben: Fowler et al. (31) stellten bei ihrer Untersuchung fest, daß die pulmonale Aufnahme von ^{11}C -markierten aliphatischen Aminen von der Kettenlänge des aliphatischen Rests, der zugleich ein Maß für die Lipophilie der geprüften Amine ist, abhängt. Je länger der aliphatische Rest, desto größer wird die Speicherquote. In der gleichen Studie wurde die Abhängigkeit der pulmonalen Aufnahme von der funktionellen Gruppe geprüft. Dabei konnte gezeigt werden, daß Oktylamin bei äquimolaren Dosen 3 bis 4-mal mehr im Lungengewebe angereichert wird als die Vergleichssubstanzen Oktanol, Oktansäure und Oktanenitril.

	Mensch od. Versuchs- tier	Versuchs- art	Art d. Dispo- sition	Art d. Metabo- lismus	Referenz
A Endogene Amine					
Noradrenalin	Maus	in vivo	A		Masek (1969) (69)
	Mensch	in vivo	A		Gillis (1972) (37)
	Kaninchen	IPL	A		Iwasawa (1973) (54)
	Ratte	IPL	A		Alabaster (1973) (4)
	Kaninchen	IPL	A		Naito (1973) (78)
	Kaninchen	IPL	A		Iwasawa (1974) (55)
	Mensch	in vivo	A		Gillis (1974) (38)
	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Gillis (1977) (39)
Serotonin	Ratte	IPL	A		Alabaster (1970) (3)
	Mensch	in vivo	A		Gillis (1972) (37)
	Ratte	IPL	A,M	Ox	Junod (1972) (59)
	Kaninchen	IPL	A		Iwasawa (1973) (54)
	Mensch	in vivo	A		Gillis (1974) (38)
	Kaninchen	IPL	A		Iwasawa (1974) (55)
	Ratte	IPL	A		Cross (1974) (21)
	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Gillis (1977) (39)
Tyramin	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Gillis (1977) (39)
Dopamin	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Gillis (1977) (39)

	Mensch od. Versuchs- tier	Versuchs- art	Art d. Dispo- sition	Art d. Metabo- lismus	Referenz
B Xenobiotika					
Propranolol	Ratte	in vivo	A		Black (1965)
	Ratte	in vivo	A		Schweck (1975)
	Ratte, Hund,Affe	in vivo	A		Hayes (1971)(44)
	Ratte	IPL	A		Dollery (1976)(24)
	Hund	in vivo	A		Pang (1980)(82)
Nortryptilin	Hund	IPL	A,M		Whitnack (1972)
Imipramin	Kaninchen	IPL	A		Orton (1973)(81)
	Kaninchen	IPL	A		Eling (1975)(27)
	Ratte	IPL	A		Junod (1972)(58)
Amphetamin	Kaninchen	IPL	A		Orton (1973)(81)
	Ratte	in vitro	A		Ludden (1976)(68)
d-Methadon	Kaninchen	in vivo	A		Swanson (1978)
	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Orton (1973)(81)
	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Wilson (1975)
	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Law (1974)
	Kaninchen	IPL	A		Anderson (1974) (5)
Chlorcyclizin	Kaninchen	IPL	A		Orton (1973)(81)
	Kaninchen	IPL	A		Anderson (1974) (5)
Trifluoperazin	Ratte	in vivo	A		Schmulzing(1977)
Mescaline	Kaninchen	IPL	A		Roth (1978)(96)

	Mensch od. Versuchs- tier	Versuchs- art	Art d. Dispo- sition	Art d. Metabo- lismus	Referenz
Lidocain	Kaninchen	IPL	A		Post (1975)(88)
	Mensch	in vivo	A		Jorfeldt (1979)(56)
	Mensch	in vivo	A		Jorfeldt (1983)(57)
	Schwein	in vivo	A		Bertler (1978) (9)
	Ratte	in vitro	A		Post (1979)(86)
	Schwein	in vivo	A		Post (1979)(87)
	Ratte	IPL	A		Post (1978)(89)
	Ratte	in vitro	A		Ludden (1976)(68)
Bupivacain	Ratte	in vivo	A		Sjöstrand (1973)(101)
Ibuprofen	Ratte, Schwein	IPL	M	Hydro	Rhyrfeldt (1978)
Phenobarbital	Ratte	in vitro	A		Ludden (1976)(68)
Imidazol	Kaninchen	IPL	A		Orton (1973)(81)
Carbaryl	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Blase (1976)
1(+)-Mepivacain	Kaninchen	in vivo	A		Aberg (1972)
N-Methylanilin	Katze, Ratte	IPL	A		Uehleke (1969)
Biphenyl	Kaninchen	IPL	A,M	Ox,Konj	Hood (1976)
Benzo-(a)pyren	Ratte	IPL	M	Ox	Vahakangas(1977)
	Ratte	IPL	M	Ox	Cohen (1976)
	Kaninchen	IPL	M	Ox	Bingham (1976)
Erythromycin	Ratte	in vitro	A		Ludden (1976)(68)
Parathion	Kaninchen	IPL	M	Ox	Law (1974)

	Mensch od. Versuchs- tier	Versuchs- art	Art d. Dispo- sition	Art d. Metabo- lismus	Referenz
Aldrin	Kaninchen	IPL	A,M	Ox	Mehendale(1975)
Diphenylhydantoin	Ratte	in vitro	A		Ludden (1976)(68)
Chloroquin	Ratte	in vitro	A		Ludden (1976)(68)
α -Naphtol	Kaninchen	IPL	M		Wilson (1979)

Tab. 28: Verhalten von endogenen Amininen und von Xenobiotika in der Lunge
(195), erweitert)

Erklärung der Abkürzungen:

IPL : Isoliert perfundierte Lunge

A : Akkumulation

M : Metabolismus

Ox : Oxidation

Hydro : Hydrolyse

Konj : Konjugation

Post et al. (86) führen in ihrer Arbeit die wesentlich höhere Anreicherung von Bupivacain ($pK_A = 8,05$) im Vergleich zu Lidocain ($pK_A = 7,72$) in der isoliert perfundierten Rattenlunge nicht nur auf eine höhere Lipophilie zurück. Vergleicht man die beiden Substanzen bei gleichem pH von 7,0, so ergibt sich eine ca. doppelt so hohe Aufnahme für Bupivacain wie für Lidocain, obwohl das Verhältnis von Kation zu ungeladener Base für Bupivacain 11 : 1, für Lidocain 5 : 1 ist, folglich Lidocain leichter Membranen permeieren müßte. Nach Post diffundieren die fettlöslichen ungeladenen Basen über die Zellmembran und werden intrazellulär in ihrer kationischen Form gebunden, worin der Autor den Grund für die höhere Anreicherung von Bupivacain sieht.

Antihistaminika und die chemisch verwandten tricyclischen Antidepressiva wie Imipramin werden in der Lunge mit einem Konzentrationsgradienten von 300 - 400 : 1 (Bezugsgrößen mg/g Feuchtgewicht : mg/ml Plasma) akkumuliert, jedoch nicht metabolisiert (65). Die Anreicherung von Imipramin bewirkt eine Abnahme der pulmonalen Clearance für Serotonin zwischen 14% und 50%, was eine kompetitive Hemmung der Zellpermeation, bzw. eine teilweise Blockade von Zellmembrankanälen für Serotonin vermuten läßt (65).

Propranolol wird im Verhältnis 25 - 125 : 1 gespeichert, der Abbau biogener Amine wird jedoch dadurch nicht gestört (65). Davis et al. (22) haben die Aufnahme von Morphin durch Lungengewebe am isoliert perfundierten Präparat untersucht.

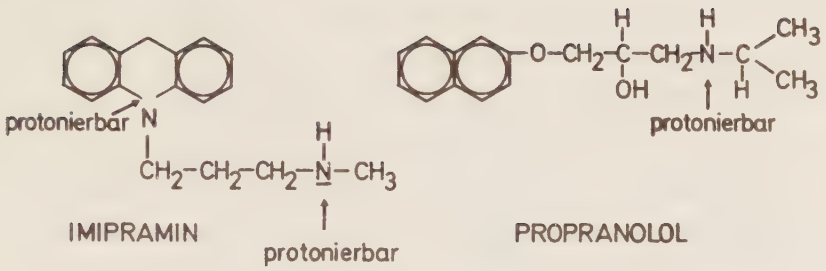


Abb. 31: Imipramin und Propranolol

Morphin liegt bei physiologischem pH zu 80% als N-protoniertes Kation vor, die Base ist jedoch wesentlich weniger lipophil als Fentanyl ($\text{Oktan}_{\text{MO}} : \text{Wasser}_{\text{MO}} \approx 1 : 1$, $\text{Heptan}_{\text{F}} : \text{Wasser}_{\text{F}} \approx 15 : 1$) (50). Die Aufnahme ins Lungengewebe (30% - 40%) ist über einen weiten Dosisbereich (3 - 400 μmol) linear. Diese Tatsache spricht gegen das Vorhandensein eines aktiven, sättigbaren Transportprozesses (22, 68). Andererseits wird durch Hemmung der Na-K-ATP-ase die Morphinaufnahme ins Lungengewebe vermindert, ebenso wie durch Ersatz von Na^+ im Perfusat durch Li^+ und K^+ . Dies spricht dafür, daß die pulmonale Morphinaufnahme an eine intakte Ionenverteilung über die Membran gebunden ist. Am naheliegendsten ist also die Vermutung, daß es sich um einen Diffusionsprozeß entlang eines elektrochemischen Gradienten mit anschließender Bindung an Gewebsanionen handelt (22), wobei der elektrochemische Gradient durch den im unerregten Zustand elektropositiven Extrazellulärraum und den elektronegativen Intrazellulärraum gebildet wird.

Eling et al. (27) untersuchten die Akkumulation von Imipramin an der isoliert perfundierten Kaninchenlunge. Sie postulieren in ihrer Arbeit, daß für die Anreicherung in der Lunge sowohl eine positive Ladung an einem Stickstoffatom als auch ein daran hängendes Wasserstoffatom notwendig ist. Auch sie kommen zu dem Schluß, daß zusätzlich Lipophilie unabdingbare Voraussetzung für Speichervorgänge ist. Sie entwickelten für Imipramin die in Abb. 32 dargestellte Modellvorstellung.

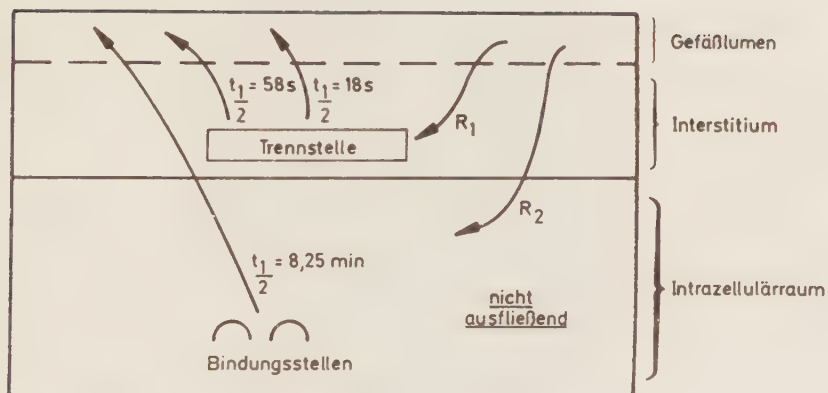


Abb. 32: Modell der pulmonalen Speicherung von Imipramin (27)

Aus der Abbildung geht hervor, daß die Anreicherung auf zwei Arten geschieht: Ein Teil der Dosis, R_1 , wird interstitiell locker gebunden. Die Kapazität dieses Systems ist nicht sättigbar, das heißt, die Beziehung zwischen Konzentration im interstitiellen Raum und der im Perfusat ist linear. Die Freisetzung aus diesem interstitiellen Raum erfolgt in zwei "Raten" mit den Halbwertszeiten $t_{1/2} = 18$ s und $t_{1/2} = 58$ s. Daraus wäre zu folgern, daß es offensichtlich zwei Bindungsstellen gibt, eine mit niedriger, die andere mit höherer Bindungsenergie.

Ein zweiter Teil der Dosis, R_2 , wird intrazellulär an sättigbare Bindungsstellen gekoppelt und von dort aus mit der Halbwertszeit $t_{1/2} = 8,25$ min an das Blut abgegeben. Diese Fraktion ist für die hohe pulmonale Gewebekonzentration verantwortlich. Bei diesen Bindungsstellen könnte es sich um Phospholipide handeln, die zur Synthese des Surfactant in den sogenannten Concentric Lamellar Organellen der Alveolarzellen Typ II (28) benötigt werden (s. Abb. 33).

Der Phospholipidgehalt des Lungengewebes ist mit 79% Anteil am Gesamtfettgehalt des Organs sehr hoch ((41) gemessen am Schwein). Der Hauptteil dieser Phospholipide wurde als Dipalmitylphosphatidylcholin und Dipalmitylphosphatidylethanolamin identifiziert (16, 23, 41, 114). Es ist durchaus denkbar, daß es zu einer Interaktion zwischen Phospholipid und Imipramin aufgrund hydrophober Wechselwirkung kommt (36, 86, 103).

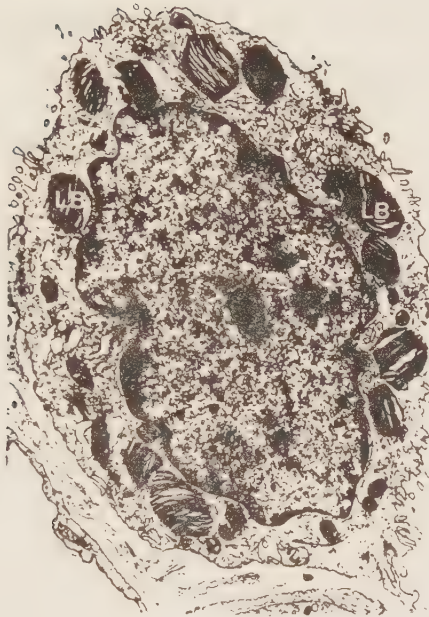


Abb. 33: Typ II - Alveolarzelle der menschlichen Lunge.
Die mit LB gekennzeichneten Zellorganellen sind
die sog. Concentric Lamellar Organelles (nach
Weibel et al. (111)).

An dieser Stelle soll kurz auf die Chemie des Fentanyls eingegangen werden: Fentanyl (N- (1-phenethyl-4-piperidyl-) propionanilid) gehört seiner Struktur entsprechend zur Gruppe der Anilinopiperidine, die vom Pethidin abgeleitet wird. Das Pharmakon ist eine schwache Base ($pK_A = 8,43$) (73), woraus nach der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung folgt, daß das Verhältnis der Konzentrationen von Kation zu ungeladener Base bei physiologischem pH (7,40) etwa zehn zu eins ist.

$$\begin{aligned} \text{pH} &= pK_A + \log \frac{(\text{Base})}{(\text{Kation})} \\ 7,40 &= 8,43 + \log \frac{(\text{Base})}{(\text{Kation})} \longrightarrow -1,03 = \log \frac{(\text{Base})}{(\text{Kation})} \\ 10^{-1,03} &= \frac{(\text{Base})}{(\text{Kation})} \approx \frac{1}{10} \end{aligned}$$

Die positive Ladung trägt das Stickstoffatom des Piperidinrings (Abb. 34), sodaß das Kation bei pH = 7,40 ein protoniertes N-Atom enthält. Das Molekulargewicht beträgt 336,46 g/Mol, der Heptan-Wasser-Koeffizient als Maß für die Lipidlöslichkeit wurde von Ainslie et al. (2) bei 37°C wie folgt ermittelt: bei pH = 7,25: 15 : 1; bei pH = 7,40: 19 : 1; bei pH = 7,55: 22 : 1.

Fentanyl ist also ein relativ kleines, lipophiles Molekül und kann in ungeladener Form biologische Membranen leicht permeieren (49). Zusammenfassend gilt:

1. Fentanyl liegt bei physiologischem pH überwiegend als Kation vor.
2. Am positiv geladenen Stickstoffatom hängt ein Wasserstoffatom.
3. Die Substanz ist lipophil.

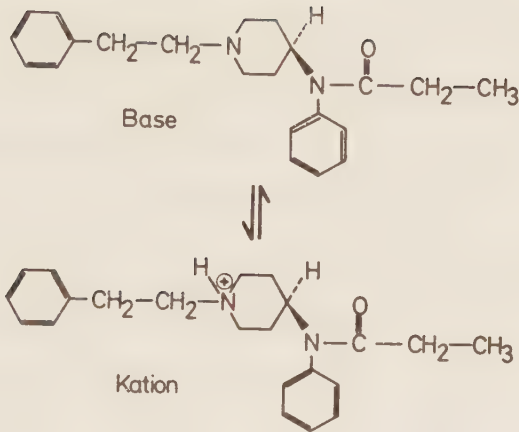


Abb. 34: Chemische Struktur von Fentanyl in Form der Base und des Kations mit positiv geladenem Stickstoffatom.

Am Amidstickstoff ist eine Protonierung unwahrscheinlich. Durch die Nachbarschaft der Carbonylgruppe bildet sich ein mesomeres Gleichgewicht mit einer positiven Partialladung am Stickstoffatom und einer negativen am Sauerstoffatom der Carbonylgruppe. Die positive Ladung am Amidstickstoff behindert aufgrund elektrischer Abstoßungskräfte gleichnamiger Ladungen die Anlagerung eines Protons.

4.4. Betrachtung der pulmonalen Retention von Fentanyl bei fünf herzchirurgischen und einem intensivmedizinischen Patienten

Aus unseren Ergebnissen ist ersichtlich geworden, daß die pulmonale Retention von Fentanyl erheblich ist, dabei jedoch starke interindividuelle Schwankungen bestehen. In der nachstehenden Tabelle sollen die wesentlichsten Resultate noch einmal ins Gedächtnis gerufen werden.

Patient	Passagezeit t_m (s)	Dosis Fentanyl (ng/kg KG)	ZBV (ml)	First-pass-Retention der applizierten Dosis m_{Ti} (%)
L.M.	13,48	3973	1115,2	66,1
D.G.	22,60	3753	1367,1	86,9
M.H.	19,15	3816	1579,3	44,8
W.L.	29,70	3423	2158,9	74,5
E.D.	14,81	3638	1214,8	70,9
J.K.	10,01	4987	1483,0	54,1

Tab. 29: Zusammenfassung der Ergebnisse zur pulmonalen Retention von Fentanyl

Wie diese Ergebnisse zeigen, korreliert die Fentanylretention weder mit der Passagezeit t_m ($R = 0,43$, nicht signifikant), noch mit dem ZBV ($R = 0,003$, nicht signifikant). Die für die Interaktion der Fentanylmoleküle mit den Bindungsstellen in

der Lunge zur Verfügung stehende Zeit beeinflusst die initiale Fentanylanreicherung ebenso wenig wie die Zahl der Bindungsstellen im Blut, die mit der Größe des ZBV korrelieren dürfte. Man muß wohl eine multifaktorielle Abhängigkeit der Retention postulieren. Einige der möglichen Einflußgrößen auf die Speicherung von Fentanyl in der Lunge seien hier erwähnt:

a) _Unterschiedlicher_Phospholipidgehalt_der_Lunge:

Die von Eling et al. (27) postulierte Bindung von Imipramin an die intrazellulären Concentric Lamellar Organelles könnte auch für Fentanyl stattfinden. Dies wäre nicht verwunderlich, denn beide Pharmaka haben - chemisch gesehen - Gemeinsamkeiten: Lipophilie, N-Protonierbarkeit, basisches Verhalten bei physiologischem pH-Wert. Auch die im Bereich der anderen, lungengesunden Patienten liegende Aufnahme-rate unseres ARDS-Patienten widerspricht dem nicht: Petty et al. (83) stellten in ihrer Arbeit fest, daß die oberflächenaktive Substanz Surfactant bei Schocklungen nicht quantitativ, sondern qualitativ verändert ist. In der Bronchiallavage von ARDS-Patienten fand sich ein Lipoprotein, welches bei gesunden Freiwilligen nicht nachweisbar ist. Wichert et al. (112) fanden bei ihrer Untersuchung einen sogar leicht erhöhten Phospholipidgehalt in sog. Schocklungen, verglichen mit dem in gesunden Lungen. Bei der Analyse der Fettsäurereste ergab sich jedoch eine Erhöhung des Ölsäure/Palmitinsäure-Verhältnisses, sodaß

diese Autoren den vermehrten Oleat-Gehalt in Schocklungen für die verminderte Oberflächenaktivität verantwortlich machen.

Sollte es wirklich Interaktion zwischen basischen Pharmaka und Phospholipiden in der Lunge geben, so geschieht dies vermutlich durch hydrophobe Wechselwirkung (53), sodaß es wohl in erster Linie auf die Lipophilie des Fettsäurerestes ankommt.

Jorfeldt et al. (57) kamen in ihrer Untersuchung über die pulmonale Aufnahme von Lidocain bei Gesunden und lungeninsuffizienten Intensivpatienten ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Aufnahme des Pharmakons in die Lunge nicht unterschiedlich ist.

b) Individuelle Unterschiede im Plasmaproteingehalt:

Auch dieser Punkt verdient Beachtung: Die Bindung von Fentanyl im Plasma erfolgt, wie einleitend erwähnt, an Albumin, saures α_1 -Glykoprotein (73, 85) und Lipoproteine (15). Nur freies Fentanyl steht der Diffusion oder dem Transport über Membranen zur Verfügung. Im Plasma stellt sich ein Gleichgewicht zwischen freiem und proteingebundenem Fentanyl ein, das unter anderem vom Gehalt an Bindungsstellen im Plasma und der Affinität zu Geweben abhängt.

Nun hatten Hess et al. (49) bei einer initialen Fentanylretention in der Kaninchenlunge von 24% der applizierten Dosis (basierend auf Plasmamessungen!) in diesem Organ

eine über 100-fach höhere Konzentration als im Plasma gemessen (s. a. Abb. 1). Wir müssen deshalb annehmen, daß der Konzentrationsgradient Lunge : Blut unserer Patienten in Anbetracht der großen anfänglichen Retention (Tab. 29) im Bereich von 200 - 400 : 1 lag. Bei einem so extremen Verteilungsungleichgewicht spielen Veränderungen der Plasmaproteinbinderate des Fentanyl mit größter Wahrscheinlichkeit keine Rolle mehr.

c) Unterschiedliches Lungengewicht:

Betrachtet man Größe und Körpergewicht der untersuchten Personen, die variierten, so ist anzunehmen, daß auch die Gewichte der Lungen differierten.

Patient	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Gesamtdosis (ng)	Dosis pro kg Körpergew. (ng/kg KG)
L.M.	173	73,0	290 000	3973
D.G.	173	73,0	274 000	3753
M.H.	158	70,5	269 000	3816
W.L.	178	74,8	256 000	3423
E.D.	165	72,3	263 000	3638
J.K.	180	74,0	369 000	4987

Tab. 30: Übersicht der Größe, des Gewichts und der verabreichten Fentanyldosen der einzelnen Patienten

Unter der Annahme, daß pro Gewichtseinheit Lungengewebe der gleiche Anteil Fentanyl retiniert wird, wäre wegen der Verwendung einer relativ fixen Fentanyldosis eine unterschiedliche Speicherung zu erwarten.

d) Morphologische Veränderungen auf zellulärer Ebene:

Bei allen herzchirurgischen Patienten waren die klinischen Lungenfunktionsanalysen altersentsprechend, die Röntgenaufnahmen der Lungen waren ohne pathologischen Befund. Wenn man aber die Grundkrankheit der Patienten bedenkt, so könnten an den Gefäßen, auch an denen der Lungenstrombahn, Mikroveränderungen abgelaufen sein, die den Kapillarfluß beeinträchtigten, sodaß subklinische Störungen der Kapillarperfusion vorgelegen haben könnten. Die Befunde des ARDS-Patienten sind damit nicht vereinbar.

4.5. Freisetzung des Pharmakons aus der menschlichen Lunge

Wir wollen nochmals ins Gedächtnis rufen, daß wir kinetische Vorgänge in nur einem Organ betrachten, nicht die im Gesamtorganismus. Wir haben Faktoren wie die hepatische Biotransformation, die renale Exkretion sowie die Speicherung des Pharmakons in anderen Organen (63, 104) im Rahmen unserer Meßanordnung nicht berücksichtigen können, obwohl sie sicherlich Einfluß auf die arteriell-venöse Konzentrationsdifferenz hatten. Ein weiteres Problem der Betrachtung der Freisetzungsvorgänge war, daß die Zahl der Meßpunkte mit Rücksicht auf die Patienten nicht gesteigert werden konnte, da

der präoperative Blutverlust möglichst gering gehalten werden mußte.

Die in dieser Arbeit beschriebenen pulmonalen Retentions- und Freisetzungsvorgänge spielen sich, auf das einleitend beschriebene Modell für den Gesamtorganismus übertragen, während der 1. Phase, also der Phase der überwiegenden Distribution auf die gut durchbluteten Organe, und während der 2. Phase, der Phase der überwiegenden Redistribution aus diesen Organen in die schlechter durchbluteten Organe und Gewebe ab. Die kinetischen Modellvorstellungen für den Gesamtorganismus wurden von einigen Autoren sehr ausführlich beschrieben, auf die hier nur verwiesen werden soll (7, 11, 12, 13, 17, 19, 26, 32, 46, 48, 52, 70, 71, 76, 77, 93, 106, 107).

Wie im Ergebnisteil beschrieben, kann die Freisetzung von Fentanyl aus der Lunge durch eine zweifach exponentielle Gleichung am besten ausgedrückt werden. Dies bedeutet, daß Fentanyl in der Lunge zwei Bindungsstellen mit deutlich verschiedener Bindungscharakteristik hat. Die Geschwindigkeit der Fentanylfreisetzung kann durch zwei Halbwertszeiten charakterisiert werden.

Vergleicht man die Halbwertszeiten, so ist festzustellen, daß die erste, "schnelle" Phase Halbwertszeiten von 0,16 min entsprechend 9,6 s bis 0,27 min entsprechend 16,2 s hat (s. Tab. 31, S. 130).

Patient	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)
L.M.	0,16	3,65
D.G.	0,22	13,86
M.H.	0,20	4,33
W.L.	0,27	5,78
E.D.	0,24	6,93

Tab. 31: Halbwertszeiten für die Fentanylfreisetzung aus der Lunge bei fünf herzchirurgischen Patienten

Vermutlich handelt es sich bei dieser Fraktion um relativ locker an oberflächliche Membranstrukturen gebundenes Fentanyl. Dabei könnten diese Strukturen für das Pharmakon wie ein Chromatographiesystem wirken: Darunter ist zu verstehen, daß ein Molekül locker, d. h. energiearm gebunden wird, durch einen Überschuß anderer oder gleicher Moleküle aus dieser Bindung gelöst wird und sich wieder an eine der nächsten Bindungsstellen anlagert, wo sich der Vorgang wiederholt. Es wäre zum Beispiel die Form der Bindung durch hydrophobe Wechselwirkung denkbar, wie für die unspezifische Bindung von Fentanyl im Gehirn des Kaninchens durch Höllt et al. (50) als wahrscheinlich postuliert, da deren Bindungsenergie relativ gering ist. Als mögliche Bindungspartner kämen auch membranständige Phospholipide in Frage (36, 103).

Die zweite, "langsame" Phase hat Halbwertszeiten zwischen 3,65 min und 13,86 min. Dies könnte man mit Eling (27) als intrazelluläre Bindung interpretieren (s. a. Abb. 32). Möglicherweise wird Fentanyl, ähnlich wie für Imipramin postuliert, in den Concentric Lamellar Organellen der Alveolarzellen Typ II, dem Speicher für Surfactant, gebunden. Eine zweite mögliche Bindungsstelle ist das Endothel der Lungengefäße. Iwasawa et al. (54) konnten bei ihrer fluoreszenzmikroskopischen Studie als Bindungsstellen von 5-Hydroxytryptamin und Noradrenalin das Endothel der Kapillaren und der kleinen Venolen identifizierten.

S. Cross (21) kam bei ihren Untersuchungen der pulmonalen Bindung von 5-Hydroxytryptamin autoradiographisch zum gleichen Ergebnis. Trifft dies zu, so ist als mögliche Bindungsstelle vor allem an die phospholipidreiche Mitochondrienmembran (53) oder an Mikrosomen zu denken, umso mehr, als Young et al. (114) bei ihrer Untersuchung über die Sekretion und den Metabolismus von Dipalmitoyllecithin in der Lunge die Existenz eines zweiten "Pools" von Phospholipiden in der Lunge, unabhängig vom Surfactant, als wahrscheinlich angesehen haben.

Vergleicht man zwischen den einzelnen Patienten, wieviel von der ursprünglich retinierten Menge m_{F_r} nach der Zeit $t = 14$ min noch in der Lunge ist, so stellt man fest, daß nach 14 min der Patient mit der höchsten Retentionsrate in Prozent der Dosis, Patient D.G., noch den größten Anteil der retinierten Menge pulmonal speichert (s. Abb. 35).

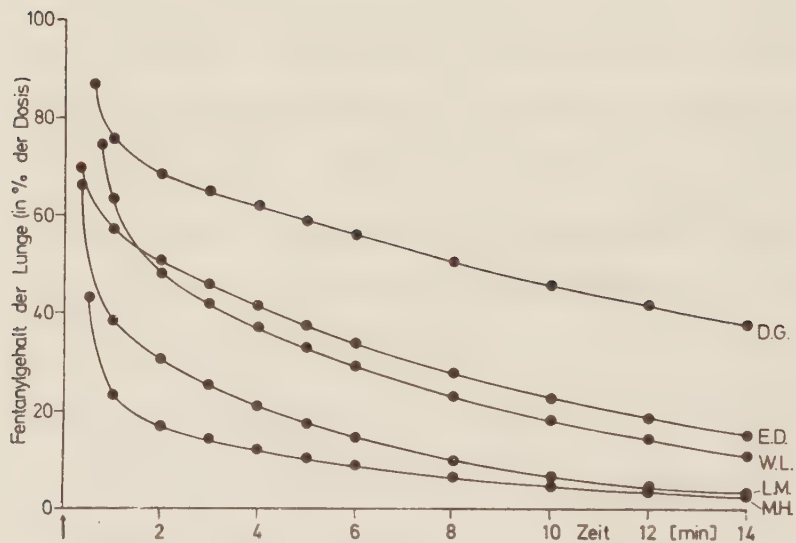


Abb. 35: Prozent der retinierten Menge Fentanyl gegen die Zeit bei allen untersuchten Patienten

Für die anderen vier Patienten läßt sich dies nur mit Einschränkung sagen. Man kann lediglich festhalten, daß die beiden Patienten mit mittelgroßer Retention (E.D., W.L.) nach Ablauf der Meßperiode mehr Fentanyl im Lungengewebe hatten als die beiden mit niedriger Retention (L.M., M.H.).

Es bleibt die wichtige Tatsache festzustellen, daß die Freisetzung von Fentanyl aus der Lunge nicht linear, also einer Kinetik 0. Ordnung folgend, sondern zweifach exponentiell erfolgt. Daraus kann geschlossen werden, daß zwei verschiedene Bindungsstellen oder "Bindungskompartimente" für das Pharmakon in der Lunge existieren. Dieses Ergebnis deckt sich mit Befunden, die an anderen Pharmaka erhoben worden sind, die in ihrem chemischen Verhalten gewisse Ähnlichkeit mit Fentanyl zeigen. Post et al. (89) fanden zwei Bindungskompartimente für Lidocain, Anderson et al. (5) kamen für Methadon zum gleichen Ergebnis. Eling et al. (27) postulieren für Imipramin sogar drei mögliche Bindungsstellen.

Im Vorhandensein mehrerer Bindungsorte liegt wohl auch der Hauptunterschied zwischen basischen und sauren oder neutralen Pharmaka (68). Während bei basischen Arzneimitteln die Bindung konzentrationsabhängig ist, d. h. eine der Bindungsstellen weist Sättigungscharakter auf, gilt dies nicht für saure Arzneimittel. Der Umfang der pulmonalen Anreicherung scheint nur von ihrer Lipophilie abzuhängen (68).

4.6. Metabolismus in der Lunge

Orton et al. (81) fanden an der isoliert perfundierten Kaninchenlunge für Methadon, eine dem Fentanyl strukturverwandte Substanz, neben einer hohen pulmonalen Speicherung (81%) eine Umsetzung dieser Substanz im Sinne einer Oxydation, die vermutlich fast ausschließlich durch sogenannte mikrosomale mischfunktionelle Oxydasen katalysiert wird (51). Andererseits gibt es basische Amine wie Imipramin, Chlorcyclicin oder Amphetamin, die in vitro durch Lungenhomogenate biotransformiert werden können, in vivo zwar gespeichert, jedoch nicht umgesetzt werden, weil sie vermutlich den Ort ihrer Metabolisierung nicht erreichen (51, 81). Aus diesem Beispiel mag offensichtlich geworden sein, daß sich auch basische Amine in der Lunge nicht gleich verhalten.

Im Falle des Fentanyls scheint uns eine Umsetzung in der Lunge allerdings wenig wahrscheinlich. Aus Abb. 35 kann abgelesen werden, daß der Fentanylgehalt der Lunge bei vier der fünf Patienten auf Werte unter 20% der Dosis nach 14 min abgenommen hat. Der Kurvenverlauf geht zudem bei allen Patienten mehr oder weniger rasch gegen Null. An diesem Punkt entspricht die gebundene Menge Fentanyl der wieder freigesetzten. Wäre ein relevanter Teil in der Lunge biotransformiert worden, dürfte der Fentanylgehalt der Lunge nicht gegen Null gehen.

4.7. Auswirkungen der pulmonalen Fentanyl-speicherung auf Intensität und Dauer seiner klinischen Wirkungen.

Betrachtet man die erstaunlich hohe Speicherkapazität der menschlichen Lunge für Fentanyl, so ist ersichtlich, warum dieses Organ eine wichtige Rolle für den individuell unterschiedlichen Bedarf bei Operationen spielen könnte. Pulmonal retinierte Dosisanteile gelangen zunächst nicht an den Ort ihrer Wirkung, hier zu den Opioidrezeptoren in der Medulla oblongata nahe dem 4. Ventrikel (47). Die Freisetzung von Fentanyl aus der Lunge verlangsamt in der Folgezeit den durch Umverteilung und Biotransformation bedingten Konzentrationsabfall des Fentanyls im Blut. Die Wirkung einer Dosis hält damit länger an. Dieser Mechanismus wird auch für die prolongierte Wirkung von Lysergsäurediäthylamid (LSD) verantwortlich gemacht (80). Bindung und Freisetzung von Fentanyl laufen in der Lunge unaufhörlich ab. Die Fentanylkonzentration in der A. pulmonalis fällt durch Biotransformation, Exkretion und Distribution im Organismus (63, 64, 104) rasch ab. Dadurch kommt es zu einem Konzentrationsgradienten zwischen Lunge und Blut, der zur Freisetzung von Fentanyl aus der Lunge ins Blut führt. Dies ist auch mit den Ergebnissen von Hess et al. (49) vereinbar, die während 60 min nach Injektion einen parallelen Verlauf der Fentanylkonzentrationen in Plasma und Lunge von Kaninchen gefunden haben (s.a. Abb.1). Bentley et al. (8) haben in ihrer Untersuchung an herzchirurgischen Patienten festgestellt, daß die Freisetzung von Fentanyl aus der Lunge abhängig von Ventilation und Perfusion ist.

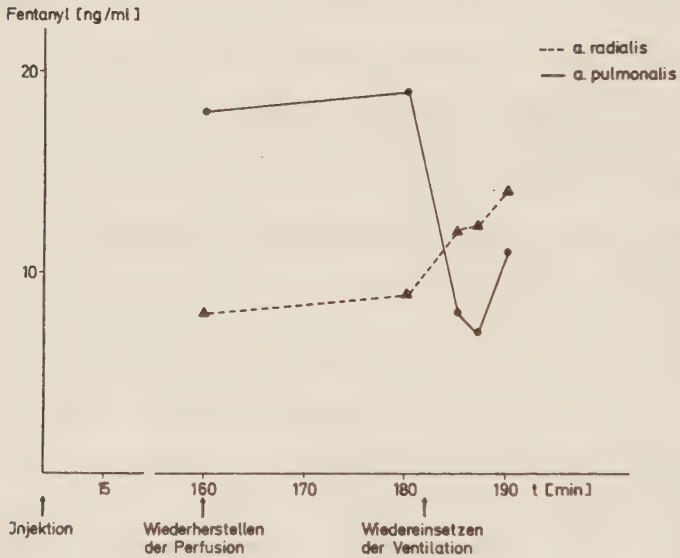


Abb. 36: Konzentrationsverlauf von Fentanyl in A. pulmonalis und A. radialis während und nach kardiopulmonalem Bypass (8)

Aus Abb. 36 geht hervor, daß bei Operationen mit extrakorporalem Kreislauf nach Wiedereinsetzen der Perfusion die Fentanylkonzentration in der A. radialis wesentlich niedriger als die in der A. pulmonalis ist. Dies bedeutet, daß die Lunge in diesem Zeitraum Fentanyl speichert, obwohl er lange nach dem Moment der Arzneimittelapplikation liegt. Nach Einsetzen der Ventilation setzt die Lunge Fentanyl frei, was durch einen Konzentrationsanstieg in der A. radialis deutlich wird. Gleichzeitig fällt die Konzentration in der A. pulmonalis ab. Die Lunge fungiert also offensichtlich als eine Art Speicher und setzt bei Wiederherstellung von Ventilation und Perfusion gespeichertes Pharmakon frei, als ob dieses injiziert worden wäre. Auch in der Arbeit von Koska et al. (61) wurde nach Beendigung des Bypasses ein deutliches Ansteigen der Fentanylkonzentration in der A. radialis beobachtet.

4.8. Schlußfolgerungen

1. Die Lunge nimmt beim First-pass große, jedoch individuell unterschiedliche Anteile der Fentanyldosis aus dem Blut auf. Ein Teil davon wird eventuell intrazellulär gebunden und von dort relativ langsam freigesetzt. Es erscheint uns unwahrscheinlich, daß in der Lunge unserer Patienten auch eine Biotransformation des Pharmakons erfolgte, wie Lehmann et al. (64) bei der Maus fanden.
2. Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Gewebsauf-

nahme und Parametern wie der Dosis, dem Herzzeitvolumen, dem zentralen Blutvolumen oder der Passagezeit gefunden werden, sodaß man wohl eine multifaktorielle Abhängigkeit der Bindung postulieren muß.

3. Ebenso muß die Frage nach dem Mechanismus der Fentanyl-aufnahme in die Lunge unbeantwortet bleiben. Ob es sich um reine Diffusionsprozesse, erleichterte Diffusion entlang eines elektrochemischen Gradienten oder um einen aktiven Transport des Arzneimittels handelt, kann am Menschen im Rahmen einer in-vivo Studie nicht geklärt werden. Es scheint jedoch aufgrund der hohen Lipophilie und der starken und schnellen pulmonalen Anreicherung von Fentanyl eine passive Diffusion am wahrscheinlichsten (90).
4. Fentanyl als lipophiles Pharmakon wird auch von anderen Organen und Geweben in beträchtlichem Maße aufgenommen, wie die Ergebnisse anderer Autoren beweisen (49, 63, 104).
5. Mehrfach sind sekundäre Wiederanstiege der Plasmakonzentration des Fentanyls beobachtet worden (8, 12, 32, 49, 61, 72, 104). Hierfür sind enterohepatische Rezirkulation (104) und Sequestrierung in vorübergehend schlechter perfundierte Gewebe (63) verantwortlich gemacht worden. Unsere Untersuchung läßt es als möglich erscheinen, daß auch die Lunge Ausgangspunkt solcher sekundärer Wiederanstiege der Plasmakonzentration sein kann. Es ist zudem daran zu denken, daß bei peripherer Freisetzung der

Droge diese erneut in der Lunge retiniert wird. Dies bedeutet, daß Freisetzungsvorgänge aus der Peripherie auf der arteriellen Seite vermindert wirksam werden, da die Lunge als eine Art Puffer zwischen venöse und arterielle Seite geschaltet ist.

Mit der vorliegenden Arbeit ist es erstmals gelungen, die Anreicherung und Freisetzung von Fentanyl in der menschlichen Lunge exakt zu quantifizieren. Es hat sich gezeigt, daß ein großer Teil der Dosis, zwischen 45 und 87 Prozent, bei der ersten Passage des Bolus an das Lungengewebe gebunden wird. In der Folgezeit wird Fentanyl unterschiedlich schnell wieder freigesetzt. Doch selbst 14 min nach Injektion befanden sich noch bis zu 38 Prozent der applizierten Dosis in diesem Organ. Die pulmonale Anreicherung von Fentanyl hat für Eintritt, Intensität und Dauer seiner klinischen Wirkungen große Bedeutung. Durch die Anreicherung in der Lunge wird der Effekt einer definierten Dosis ganz wesentlich vermindert, das Maximum der Wirkungsintensität wird verzögert erreicht. Aus der Freisetzung des Arzneimittels aus der Lunge resultieren länger anhaltende Wirkungen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei fünf herzchirurgischen und einem intensivmedizinischen Patienten, die alle aufgrund operativer, bzw. intensivmedizinischer Indikation einen zentral-venösen, einen arteriellen und einen pulmonal-arteriellen Katheter gelegt bekommen hatten, wurde die pulmonale Retention beim First-pass von Fentanyl gemessen. Zu diesem Zweck wurde den Patienten ein Gemisch von ca. 10 mg Indocyaningrün, entsprechend 2 ml Injektionslösung und 0,3 mg, später 0,4 mg Fentanylbase, entsprechend 6 - 8 ml Fentanylcitrat-Injektionslösung, in den rechten Vorhof über einen zentral-venösen Katheter injiziert. Die Abnahme erfolgte aus der A. femoralis in Sekundenabständen für 45 Sekunden post injectionem. Aus der gemessenen Farbstoffkurve konnten mit Hilfe eines Programms zur logarithmischen Extrapolation (66) das zentrale Blutvolumen (ZBV), welches gleich dem Verteilungsvolumen von Fentanyl im Transportmedium Blut ist, sowie die Passagezeit t_m des Pharmakons durch die Lunge bestimmt werden.

Die Messung der Fentanylkonzentration in den einzelnen Blutproben erfolgte mittels Gaschromatographie (modifiziert nach Gandolfi). Die sich während des First-pass des Farbstoffes ergebenden Einzelkonzentrationen wurden gemittelt, sodaß wir eine durchschnittliche Konzentration im arteriellen Blut, $\bar{c}_{FBa}$, für diesen Zeitraum erhielten.

Die während dieser Zeit mit dem Blutstrom durch die Lunge gelangte Fentanylmenge konnte nach folgender Formel berech-

net werden:

$$m_{FZBV} = \bar{C}_{FBa} \times ZBV$$

Die in diesem Zeitraum von der Lunge retinierte Menge m_{Fr} ergab sich aus der Differenz zwischen injizierter Menge m_{Fi} und Menge im Blut:

$$m_{Fr} = m_{Fi} - m_{FZBV}$$

Die Retention betrug, in Prozent der Dosis ausgedrückt, zwischen 44,8% und 86,9%, sie war also großen individuellen Unterschieden unterworfen.

Zusätzlich wurden nach 0,5, 0,66, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 14 min synchron Blutproben aus der A. pulmonalis und der A. femoralis der herzchirurgischen Patienten entnommen, um Aufschluß über das Eliminationsverhalten der Lunge für Fentanyl zu erhalten. Dabei stellte sich heraus, daß bei allen untersuchten Probanden die Konzentration in der A. femoralis auch noch nach 14 min höher als die gemischt-venöse in der A. pulmonalis war. Nachdem wir die Differenz der Konzentrationen Δc_{a-v} gegen die Zeit aufgetragen hatten, ergab die Computeranalyse, daß die so entstandene Kurve durch den folgenden zweifach-exponentiellen Ausdruck beschrieben werden konnte:

$$c(t) = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$$

Daraus folgerten wir, daß es in der Lunge zwei verschiedene Bindungskompartimente geben muß, die sich in ihren Halbwertszeiten α und β deutlich unterscheiden.

Zum Zeitpunkt des Versuchsendes, also nach 14 min, befanden sich noch 3 bis 38 Prozent der applizierten Fentanyl-dosis in der Lunge. Daraus resultiert, daß die Lunge eine Art Speicher für Fentanyl darstellt, aus dem die Freisetzung relativ langsam erfolgt.

Fentanylaufnahme in die Lunge und Fentanylfreisetzung aus der Lunge haben erheblichen Anteil am Zeitgang und der Intensität der klinischen Wirkungen des Pharmakons.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, A.P., PYBUS, D.A.:
Delayed Respiratory Depression After Use of Fentanyl
during Anaesthesia
Brit. Med. Journal, S. 278 - 279 (1978)
2. AINSLIE, S.G., EISELE, J.H.jr., CORKILL, G.:
Fentanyl Concentrations in Brain and Serum during Acid-
Base Changes in the Dog
Anesthesiology 51, S. 293 - 297 (1979)
3. ALABASTER, V.A., BAKHLE, Y.S.:
Removal of 5-Hydroxytryptamine in the Pulmonary Circu-
lation of Rat Isolated Lungs.
Brit. Journal of Pharmacology 40, S. 468 - 482 (1970)
4. ALABASTER, V.A., BAKHLE, Y.S.:
The Removal of Noradrenaline in the Pulmonary Circula-
tion of Rat Isolated Lungs
Brit. Journal of Pharmacology 47, S. 325 - 331 (1973)
5. ANDERSON, M.W., ORTON, T.C., PICKETT, R.D., ELING, T.E.:
Accumulation of Amines in the Isolated Perfused Rabbit
Lung
Journal of Pharmacology and Experimental Ther. 189,
Nr. 2, S. 456 - 466 (1974)
6. BECKER, L.D., PAULSON, B.A., MILLER, R.D.,
SEVERINGHAUS, J.W., EGER, E.I.:
Biphasic Respiratory Depression after Fentanyl-Droperi-
dol or Fentanyl alone Used to Supplement Nitrous Oxide
Anesthesia
Anesthesiology 44, Nr. 4, S. 291 - 196 (1976)
7. BENTLEY, J.B., BOREL, J.D., NENAD, R.E.:
Influence of Age on the Pharmacokinetics of Fentanyl
Anaesthesia and Analgesia 61, Nr. 2, S. 171 - 172 (1982)

8. BENTLEY, J.B., CONAHAN III, T.J., CORK, R.C.:
Lung Sequestration of Fentanyl during Cardio-Pulmonary Bypass
Anesthesiology 57, Nr. 3, A 244 (1982)
9. BERTLER, A., LEWIS, D.H., LÖFSTRÖM, J.B., POST, C.:
In Vivo Lung Uptake of Lidocaine in Pigs
Acta Anaesth. Scandinavica 22, S. 530 - 536 (1978)
10. BICKEL, M.H., STEELE, J.W.:
Binding of Basic and Acidic Drugs to Rat Tissue Sub-cellular Fractions
Chemico-Biological Interactions 8, S. 151 - 162 (1974)
11. BOREL, J.D., BENTLEY, J.B., NENAD, R.E., GILLESPIE, T.J.:
The Influence of Halothane on Fentanyl Pharmacokinetics
Anesthesiology 57, Nr. 3, A 239 (1982)
12. BOVILL, J.G., SEBEL, P.S.:
Pharmacokinetics of High-Dose Fentanyl
Brit. Journal Anaesth. 52, S. 795 - 801 (1980)
13. BOWER, S., HULL, C.J.:
Comparative Pharmacokinetics of Fentanyl and Alfentanil
Brit. Journal Anaesth. 54, S. 871 - 877 (1982)
14. BOWER, S.:
The Uptake of Fentanyl by Erythrocytes
J. Pharm. Pharmacol 34, S. 181 - 185 (1982)
15. BOWER, S.:
Plasma Protein Binding of Fentanyl: the Effect of Hyperlipoproteinaemia und Chronic Renale Failure
J. Pharm. Pharmacol. 34, S. 102 - 106 (1982)
16. BUCKINGHAM, S., HEINEMANN, H.O., SOMMERS, S.C., McNARY, W.F.:
Phospholipid Synthesis in the Large Pulmonary Alveolar Cell
Am. Journal of Pathology 48, Nr. 6, S. 1027 - 1041 (1966)
17. CARTWRIGHT, D.P., CHAPMAN, J.C., DAVIS, J.R., SCOGGINS, A.M.:
Pharmacokinetics of High-Dose Fentanyl
Br. J. Anaesth. 52, S. 780 (1980)

18. COOKSEN, I.M., TOWSE, G.D.W.:
The Search for New Analgesics
Chir. Research Reviews 1 (3), S. 219 - 230 (1981)
19. CORALL, I.M., MOORE, A.R., STRUMIN, L.:
Plasma Concentrations of Fentanyl in Normal Surgical
Patients and Those with Severe Renal and Hepatic Disease
Brit. Journal Anaesth. 52, 101 P (1980)
20. CORSSSEN, G., DE KORNFELDT, T.J.:
Comparison of the Respiratory Depressant Effects of Fentanyl, Fentanyl and Dehydrobenzperidol and Morphine
Anesthesiology 27, Nr. 2, S. 213 - 214 (1976)
21. CROSS, S.A.M.:
Sites of Uptake of 3H-5-Hydroxytryptamine in Rat Isolated Lung
Histochemistry 39, S. 83 - 91 (1974)
22. DAVIS, M.:
Absence of Metabolism of Morphine during Accumulation
by Isolated Perfused Rabbit Lung
Drug. Metab. Disposition 7, (6), S. 425 - 428 (1979)
23. DI AUGUSTINE, R.P.:
Lung Centric Lamellar Organelle
Journal Biol. Chemistry 249, Nr. 2, S. 584 - 593 (1974)
24. DOLLERY, C.F., JUNOD, A.F.:
Concentration of (+/-)-Propranolol in Isolated Perfused
Lungs of Rat
Brit. J. Pharmacology 57, S. 67 - 71 (1976)
25. DOWNES, J.J., KEMP, R.A., LAMBERTSEN, V.J.:
The Magnitude and Duration of Respiratory Depression
due to Fentanyl and Meperidine in Man
J. Pharmacol. Exp. Ther. 158, Nr. 3, S. 416 - 420 (1967)
26. DUVALDESTIN, P., HABERER, J.B., COUDERE, E., SCHOEFFLER, P.:
Fentanyl Pharmacokinetics in Surgical Patients with
Cirrhosis
Anesthesiology 57, Nr. 3, A 237 (1982)

27. ELING, T.E., PICKET, R.D., ORTON, T.C., ANDERSON, M.W.:
A Study of the Dynamics of Imipramine Accumulation in
the Isolated Perfused Rabbit Lung
Drug Metabol. Dispos. 3, Nr. 5, S. 389 - 399 (1975)
28. FISHMAN, A., PIETRA, G.:
Handling of Bioactive Materials by the Lung (Part 1)
New England Journal of Medicine 291, Nr. 17, S. 884 - 890
(1974)
29. FLORENCE, A.M.:
Delayed Respiratory Depression after Use of Fentanyl
Brit. Med. Journal, S. 650 - 651 (1978)
30. FREYE, E., HARTUNG, E.:
Fentanyl in the Fourth Cerebral Ventricle Causes Respi-
ratory Depression in the Anaesthetized but not in the
Awake Dog
Acta Anaesth. Scand. 25, S. 171 - 173 (1981)
31. FOWLER, J., GALLAGHER, B., Mc GREGOR, R., WOLF, A.:
Carbon-11 Labeled Aliphatic Amines in Lung Uptake and
Metabolism Studies: Potential for Dynamic Measurements
in Vivo
J. Pharmacol. Exp. Ther. 198, Nr. 1, S. 133 - 145 (1976)
32. FUNG, D.L., EISELE, J.H.:
Fentanyl Pharmacokinetics in Awake Volunteers
J. Chir. Pharmacol. 27, S. 652 - 658 (1980)
33. GARDOCKI, J.F., YELNOSKY, J.:
A Study of Some of the Pharmacologic Actions of Fentanyl
Citrate
Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, S. 48 - 62 (1964)
34. GILL, K.J., CARTWRIGHT, D.P., SCOGGINS, A., GRAY, A.,
PRYS-ROBERTS, C.:
Ventilatory Depression Related to Plasma
Fentanyl Concentrations during and after Anaesthesia
Br. J. Anaesth., S. 632 (1980)

35. GILLESPIE, T.J., GANDOLFI, A.J., MAORNIO, R.M.,
VAUGHAN, R.W.:
Gas Chromatographic Determination of Fentanyl and its
Analogues in Human Plasma
J. Anal. Toxicol. 5, S. 133 - 137 (1981)
36. GILLETTE, J.R.:
Overview of Drug Protein Binding
Ann. N.Y. Acad. Sciences, S. 6 - 17 (1972)
37. GILLIS, C.N., GREENE, N.M., CRONAU, L.H., HAMMOND, G.L.:
Pulmonary Extraction of 5-Hydroxytryptamine and Norepi-
nephrine before and after Cardiopulmonary Bypass in Man
Circulation Research 30, S. 666 - 674 (1972)
38. GILLIS, C.N., CRONAU, L.H., GREENE, N.M., HAMMOND, G.L.:
Removal of 5-Hydroxytryptamine and Norepinephrine from
the Pulmonary Vascular Space of Man: Influence of Cardio-
pulmonary Bypass and Pulmonary Arterial Pressure on
these Processes
Surgery 76, Nr. 4, S. 608 - 616 (1974)
39. GILLIS, C.N., ROTH, J.A.:
The Fate of Biogenic Monoamines in Perfused Rabbit Lung
Brit. J. Pharmacol. 59, S. 585 - 590 (1977)
40. GOROMARU, S.A.:
Metabolism of Fentanyl in Rats and Man
Anesthesiology 55, Nr. 3, S. A 173 (1981)
41. GRAY, G., MACFARLANE, M.:
Composition of Phospholipids of Rabbit, Pigeon and Trout
Muscle and Various Pig Tissues
Biochem. J. 81, S. 480 - 488 (1961)
42. HARGRAVE, S.A.:
Estimation of Binding of 3H-Fentanyl to Plasma Protein
Brit. Journal Anaesth. S. 569 (1979)
43. HARPER, M.H., HICKEY, R.F., CROMWELL, T.H., LINWOOD, S.:
The Magnitude and Duration of Respiratory Depression
Produced by Fentanyl and Fentanyl plus Droperidol in Man
J. Pharmacol. Exp. Ther. 199, Nr. 2, S. 464 - 468 (1976)

44. HAYES, A., COOPER, R.G.:
Studies of the Absorption, Distribution and Excretion
of Propranolol in Rat, Dog and Monkey
J. Pharmacol. Exp. Ther. 176, Nr. 2, S. 302 - 311 (1971)
45. HENDERSON, G.L., FRINCKE, J., LEUNG, C.Y., TORTEN, M.,
BENJAMINI, E.:
Antibodies to Fentanyl
J. Pharmacol. Exp. Ther. 192, Nr. 3, S. 489 - 496 (1975)
46. HENGSTMANN, J.H., STÖCKEL, H., SCHÜTTLER, J.:
Infusion Model for Fentanyl Based on Pharmacokinetic
Analysis
Brit. J. Anaesth. 52, S. 1021 - 1025 (1980)
47. HERZ, A., ALBUS, K., MATYS, J., SCHUBERT, P., TESCHEMACHER, H.
On the Central Sites for the Antinoceptive Action of
Morphine and Fentanyl
Neuropharmacology 9, S. 539 - 551 (1970)
48. HESS, R., STIEBLER, G., HERZ, A.:
Pharmacokinetics of Fentanyl in Man and the Rabbit
Eur. J. Clin. Pharmacol. 4, S. 137 - 141 (1972)
49. HESS, R., HERZ, A., FRIEDEL, K.:
Pharmacokinetics of Fentanyl in Rabbits in View of the
Importance for Limiting the Effect
J. Pharmacol. Exp. Ther. 170, Nr. 3, S. 474 - 484 (1971)
50. HÖLLT, V., TESCHEMACHER, H.:
Hydrophobic Interactions Responsible for Unspecific
Binding of Morphine Like Drugs
Arch. Pharmacol. 288, S. 163 - 177 (1975)
51. HOOK, G.E.R., BEND, J.R.:
Pulmonary Metabolism of Xenobiotics
Life Sciences 18, S. 279 - 290 (1975)
52. HUG, C.C., MURPHY, M.R.:
Tissue Redistribution of Fentanyl and Termination of its
Effects in Rats
Anesthesiology 55, S. 369 - 375 (1981)

53. HUUNAN-SEPPÄLÄ, A.:
Binding of Propranolol and Chlorpromazine by Mitochondrial Membranes
Acta Chem. Scand. 26, S. 2713 - 2733 (1972)
54. IWASAWA, Y., GILLIS, C.N., AGHAJANIAN, G.:
Hypothermic Inhibition of 5-Hydroxytryptamine and Nor-epinephrine Uptake by Lung: Cellular Location of Amines after Uptake
J. Pharmacol. Exp. Ther. 186, Nr. 3, S. 498 - 507 (1973)
55. IWASAWA, Y., GILLIS, C.N.:
Pharmacological Analysis of Norepinephrine and 5-Hydroxytryptamine Removal from the Pulmonary Circulation: Differentiation of Uptake Sites for each Amine
J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, Nr. 2, S. 386 - 393, (1974)
56. JORFELDT, L., LEWIS, D.H., LÖFSTRÖM, J.B., POST, C.:
Lung Uptake of Lidocaine in Healthy Volunteers
Acta Anaesth. Scand. 23, S. 567 - 574 (1979)
57. JORFELDT, L., LEWIS, D.H., LÖFSTRÖM, J.B., POST, C.:
Lung Uptake of Lidocaine in Man as Influenced by Anaesthesia, Mepivacaine Infusion or Lung Insufficiency
Acta Anaesth. Scand. 27, S. 5 - 9 (1983)
58. JUNOD, A.F.:
Accumulation of ¹⁴C-Imipramine in Isolated Perfused Rat Lungs
J. Pharmacol. Exp. Ther. 183, Nr. 1, S. 182 - 187 (1972)
59. JUNOD, A.F.:
Uptake, Metabolism and Efflux of ¹⁴C-5-Hydroxytryptamine in Isolated Perfused Rat Lungs
J. Pharmacol. Exp. Ther. 183, Nr. 2, S. 341 - 355 (1972)
60. KINSMAN, J.M., MOORE, J.W., HAMILTON, W.F.:
Studies of the Circulation
American J. Physiology 89, S. 322 - 330 (1929)

61. KOSKA, A.J.:
Effect of Cardiopulmonary Bypass on Fentanyl Distribution and Elimination
Clin. Pharmacol. Ther. 29, Nr. 1, S. 100 - 105 (1981)
62. KREMMER, E.:
Auswirkungen von Variationen des Hämatokrits, der Wasserstoffionen- und der Proteinkonzentration auf die Distribution von Fentanyl im menschlichen Blut
Inaugural-Dissertation (1984)
63. LEHMANN, K.A., FREIER, J., DAUB, D.:
Fentanyl-Pharmakokinetik und postoperative Atemdepression
Anästhesist 31, S. 111 - 118 (1982)
64. LEHMANN, K.A., MÖSELER, G., DAUB, D.:
Biotransformation von Fentanyl
I. In-vitro Abbau durch das Gewebe der Maus
Anästhesist 30, S. 461 - 466 (1981)
65. LICHEY, L., LÖER, E.:
Akkumulation von Antihistaminika und Betablockern in der Lunge
Atemwegs- und Lungenkrankheiten 8, Nr. 2, S. 54 - 57 (1982)
66. LIN, Y.C.:
A Programmable Calculator Programm for Rapid Logarithmic Extrapolation, and Calculation of Mean Transit Time from an Indicator-Dilution Curve
Computer Programms in Biomedicine 9, S. 135 - 140 (1979)
67. LISSNER, J., HUG, O.:
Radiologie I
Lehrbuch, Enke-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, S. 11, (1979)
68. LUDDEN, T.M., SCHANKER, L.S., LANMAN, R.C.:
Binding of Organic Compounds to Rat Liver and Lung
Drug Metabolism and Disposition 4, Nr. 1, S. 8 - 17 (1976)
69. MASEK, K., SVEC, P., DLABAC, A., RASKOVA, H.:
The Accumulation of 3H-Noradrenaline by the Lung
Eur. J. Pharmacol. 5, S. 374 - 378 (1969)

70. MC CLAIN, D.A., HUG, C.C.:
Fentanyl Pharmacokinetics in Man
Anesthesiology 51, Nr. 3, S. 29 (1979)
71. MC CLAIN, D.A., HUG, C.C.:
Intravenous Fentanyl Kinetics
Clin. Pharmacol. Ther. 28, Nr. 1, S. 106 - 114 (1980)
72. MC QUAY, H.J., MOORE, R.A., PATERSON, G.M.C., ADAMS, A.P.:
Plasma Fentanyl Concentrations and Clinical Observations
during and after Operation
Brit. J. Anaesth. 51, S. 543 - 549 (1979)
73. MEULDERMANS, W.E.G.:
Plasma Protein Binding of Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil and Lofentanil in Blood
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 257, Nr. 1, S. 4 - 19 (1982)
74. MICHIELS, M., HENDRIKS, R., HEYKANTS, J.:
A Sensitive Radioimmunoassay for Fentanyl
Eur. J. Clin. Pharmacol. 12, S. 153 - 158 (1977)
75. MOSLERT, J.W., EVERS, J.L., HOBIKA, G.H., MOORE, R.H., AMBRUS, J.L.:
Cardiorespiratory Effects of Anaesthesia with Morphine of Fentanyl in Chronic Renal Failure and Cerebral Toxicity after Morphine
Brit. J. Anaesth. 43, S. 1053 - 1060 (1971)
76. MURPHY, M.R., HUG, C.C.:
Dose-Independent Pharmacokinetics of Fentanyl
Anesthesiology 57, Nr. 3, S. A 347 (1982)
77. MURPHY, M.R., OLSON, W.A., HUG, C.C.:
Pharmacokinetics of 3H-Fentanyl in the Dog Anesthetized with Enflurane
Anesthesiology 50, S. 13 - 19 (1979)
78. NAITO, H., GILLIS, C.N.:
Effects of Halothane and Nitrous Oxide on Removal of Norepinephrine from the Pulmonary Circulation
Anesthesiology 39, Nr. 6, S. 575 - 580 (1973)

79. NIAZI, S.:
Volume of Distribution as a Function of Time
J. Pharmaceut. Scien. 65, Nr. 3, S. 452 - 454 (1976)
80. OLDENDORF, W.H.:
Certain Aspects of Drug Distribution to Brain
Adv. Exp. Med. Biol. 69, S. 103 - 109 (1976)
81. ORTON, T.C., ANDERSON, M.W., PICKETT, R.D., ELING, T.E.,
FOOTS, J.R.:
Xenobiotic Accumulation and Metabolism by Isolated Per-
fused Rabbit Lungs
J. Pharmacol. Exp. Ther. 186, Nr. 3, S. 482 - 497 (1973)
82. PANG, J.A., BLACKBURN, J.P., BUTLAND, R.J.A., GEDDES, D.M.:
First-Pass Propranolol Uptake by Dog Lungs in vivo
Proc. Brit. Pharm. Soc. S. 114 (1980)
83. PETTY, T.L., REISS, O.K., PAUL, G.W., SILVERS, G.W.,
ELKINS, N.D.:
Characteristics of Pulmonary Surfactant in Adult Respi-
ratory Distress Syndrome Associated with Trauma and Shock
Am. Rev. Resp. Disease 115, S. 531 - 536 (1977)
84. PHIPPS, J.A., SABOURIN, M.A., BUCKINGHAM, W.:
Measurement of Plasma Fentanyl Concentration: A Com-
parison of three Methods
Can. Anaesth. Soc. J. 30, Nr. 2, S. 162 - 165 (1983)
85. PIAFSKY, K.M., BORGA, O.:
Plasma Protein Binding of Basic Drugs
Clin. Pharmacol. Ther. 22, Nr. 5, Part 1, S. 545 - 549 (1981)
86. POST, C., ANDERSSON, R.G.G., RYRFELDT, A., NILSSON, E.:
Physico-Chemical Modification of Lidocaine Uptake in
Rat Lung Tissue
Acta pharmacol. toxicol. 44, S. 103 - 109 (1979)
87. POST, C., LEWIS, D.H.:
Displacement of Nortryptiline and Uptake of ¹⁴C-Lidocaine
in the Lung after Administration of ¹⁴C-Lidocaine to
Nortryptiline Intoxicated Pigs
Acta pharmacol. toxicol. 45, S. 218 - 224 (1979)

88. POST, C., ALM, B.E., BERTLER, A., LEWIS, D.H.,
LÖFSTRÖM, J.B.:
Study of the Pulmonary Extraction of Amines from the
Circulation
Microvasc. Res. 10/11, S. 423 (1975/76)
89. POST, C., ANDERSSON, R.G.G., RYRFELDT, A., NILSSON, E.:
Transport and Binding of Lidocaine by Lung Slices and
Perfused Lung of Rats
Acta pharmacol. toxicol. 43, S. 156 - 163 (1978)
90. REYNOLDS, F.:
Transfer of Drugs Across Membranes
in: Topical Reviews in Anaesthesia 1, S. 135 - 178
Bristol, Wright and Sons Ltd (1980)
91. RIETBROOK, J., LAZANUS, G.:
Current Knowledge of Pharmacokinetics and Biotransformation
of Intravenous Anaesthetics and Clinical Implications
Acta Anaesth. Belg. 3, S. 171 - 184 (1980)
92. RODBARD, D., RAYFORD, P.L., COOPER, J.A., ROSS, G.T.:
Statistical Quality Control of Radioimmunoassays
J. Clin. Endocrinology 28, S. 1412 (1968)
93. RÖDIG, G.:
Vergleichende Pharmakokinetik von Alfentanil, Fentanyl
und Thiopental
Dissertation in Vorber.
94. ROMAGNOLI, A.:
Duration of Action of Fentanyl
Anesthesiology 39, Nr. 5, S. 568 - 569 (1973)
95. ROTH, R.A., WIERSMA, D.A.:
Role of the Lung in Total Body Clearance of Circulating Drugs
Clin. Pharmacokin. 4, S. 355 - 367 (1979)
96. ROTH, R.A., GILLIS, C.N.:
Effect of Ventilation and pH on Removal of Mescaline
and Biogenic Amines by Rabbit Lung
J. Appl. Physiology 44, Nr. 4, S. 553 - 558 (1978)

97. SCHAD, H., BRECHTELSBAUER, B., KRAUER, K.:
Studies of the Suitability of a Cyannic Dye (Viher-Test)
for Indicator Dilution Technique and its Application
to the Measurement of Pulmonary Artery and Aortic Flow
Pflügers Archiv 370, S. 139 - 144 (1977)
98. SCHAER, H., BAASCH, K., REIST, F.:
Die Atemdepression nach Fentanyl und ihre Antagonisierung
mit Naloxon
Anaesthesist 27, S. 259 - 266 (1978)
99. SCHLEIMER, R., BENJAMINI, E., EISELE, J., HENDERSON, G.:
Pharmacokinetics of Fentanyl as Determined by Radio-
immunoassay
Clin. Pharmacol. Ther. 23, Nr. 2, S. 188 - 194 (1978)
100. SCHMIDT, R.F., THEWS, G.:
Physiologie des Menschen
Lehrbuch, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York,
19. Auflage, S. 480 (1977)
101. SJÖSTRAND, U., WIDMAN, B.:
Distribution of Bupivacaine in the Rabbit under Normal
and Acidotic Conditions
Acta Anaesth. Scand., Suppl. 50, S. 4 - 24 (1973)
102. STARLING, F., VERNEY:
The Secretion of Urine as Studied on the Isolated Per-
fused Kidney
Proc. Royal Soc. London 97, S. 321 - 363 (1925)
103. STEGMANN, R., BICKEL, M.H.:
Dominant Role for Tissue Binding in the First-Pass
Extraction of Imipramine by the Perfused Rat Liver
Xenobiotica 7, Nr. 12, S. 737 - 746 (1977)
104. STÖCKEL, H., HENGSTMANN, J.H., SCHÜTTLER, J.:
Pharmacokinetics of Fentanyl as a Possible Explanation
for Recurrence of Respiratory Depression
Br. J. Anaesth. 51, S. 741 - 744 (1979)

105. STÖLTING, R.U., GIBBS, P.S., CREASSER, C.W., PETERSON, C.:
Haemodynamic and Ventilatory Responses to Fentanyl,
Fentanyl plus Droperidol and Nitrous Oxide in Patients
with Acquired Valvular Disease
Anesthesiology 42, Nr. 3, S. 319 - 324 (1975)
106. TAEGER, K.:
Pharmakokinetik der Opiate, Morphin und Fentanyl
Anästhesiologie und Intensivmedizin 22, S. 28 - 37 (1981)
107. TRUDOWSKY, R.J.:
Pharmacokinetics of Fentanyl
Brit. J. Anaesth. 53, S. 439 (1981)
108. VAN ROOY, H.H., VERMEULEN, N.P.E., BOVILL, J.G.:
The Assay of Fentanyl and its Metabolites in Plasma of
Patients Using Gas Chromatography with Alkali Flame Ioni-
sation Detection and Gas Chromatography Mass Spectrometry
J. Chromatogr. 223, S. 85 - 93 (1981)
109. VAN WIJNGARDEN, J., SOUDIJN, W.:
The Metabolism and Excretion of the Analgesic Fentanyl
in Wistar Rats
Life Sciences 7, Part 1, S. 1239 - 1244 (1968)
110. WAGNER, J.:
Linear Pharmacokinetic Equitation Allowing Direct
Calculation of many Needed Pharmacokinetic Parameters
from the Coefficients and Exponents of Polyexponential
Equitations which Have Been Fitted to the Data
J. Pharmacokin. Biopharmacuetics 4, Nr. 5, S. 443 - 467
(1976)
111. WEIBEL, E.R., GIL, J.:
Morphological Basis of Alveolar Capillary Gas Exchange
Physiol. Reviews 53, S. 419 - 495 (1973)
112. WICHERT, P., KOHL, F.V.:
Decreased Dipalmitoyllecithin Content Found in Lung
Specimens from Patients with so-Called Shock-Lung
Eur. J. Inten. Care Med. 3, S. 27 - 30 (1977)

113. WRIGHT, C.J.:
Delayed Respiratory Depression after Use of Fentanyl
Brit. Med. J., S. 441 (1979)
114. YOUNG, S.L., TIERNEY, D.F.:
Dipalmitoyl Lecithin Secretion and Metabolism by the
Rat Lung
Am. J. Physiol. 222, Nr. 6, S. 1539 - 1544 (1972)

LEBENS LAUF

Ernst Erich Weninger

Ich wurde am 26.11.1953 als Sohn des Angestellten Erich Weninger und seiner Frau Irma, geb. Moosbauer, in München geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule an der Turnerstraße, ab 1964 das Maria-Theresia-Gymnasium in München. 1973 schloß ich dort mit dem Abitur ab.

Nach dem Grundwehrdienst von 1974 bis 1975 studierte ich Chemie an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Im März 1977 heiratete ich Daniela Weninger, geb. Bierig. Im September desselben Jahres wurde unser Sohn Julian geboren.

Seit dem Wintersemester 1978 studiere ich Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und werde im Sommer 1985 mein Studium beenden.

